

НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ.

на правах рукописи

**Рябцева Ольга Юрьевна**

**Влияние коррекции функции щитовидной железы  
у женщин с гипотиреозом и артериальной  
гипертонией на параметры жесткости магистральных  
артерий**

14.00.03 - эндокринология

14.01.05 - кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

д.м.н. Чазова Татьяна Евгеньевна

д.м.н. Орлова Яна Артуровна

**Москва — 2014**

## Список сокращений

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АРА	антагонисты рецепторов к ангиотензину
АТ	антитела
АТ-ТПО	антитела к тиреопероксидазе
БКК	блокаторы кальциевых каналов
ГМГ-КоА- редуктаза	3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	ишемическая болезнь сердца
ИБС	доверительный интервал
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИМТ	индекс массы тела
ЖМА	жесткость магистральных артерий
ЛЖ	левый желудочек
ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МГ	манифестный гипотиреоз
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
РЙТ	терапия радиоактивным йодом
САД	систолическое артериальное давление
СГ	субклинический гипотиреоз
СПВ	скорость пульсовой волны
СПВкф	каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
СПВпл	плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
Т4	тироксин
ТТГ	тиреотропный гормон
ФК	функциональный класс
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЩЖ	щитовидная железа

A	максимальная скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий
DT	время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка
E	максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка
E'	скорость диастолического подъёма основания левого желудочка в раннюю диастолу
IVRT	время изоволюмического расслабления ЛЖ

## Оглавление

Список сокращений.....	2
Оглавление.....	4
Введение.....	7
Цель и задачи исследования.....	10
Научная новизна и теоретическая значимость работы.....	11
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1 Эпидемиология .....	14
1.2 Этиология .....	16
1.3 Связь гипотиреоза с факторами сердечно-сосудистого риска .....	19
1.3.1 Показатели липидного спектра при гипотиреозе.....	19
1.3.2 Артериальное давление при гипотиреозе.....	22
1.3.3 Уровень жесткости артерий при гипотиреозе.....	22
1.4 Гипотиреоз и риск сердечно-сосудистых заболеваний.....	30
1.5 Симптомы и качество жизни при СГ.....	33
1.6 Влияние заместительной терапии при гипотиреозе на показатели липидного спектра и сердечно-сосудистые факторы риска.....	35
Глава 2. Материалы и методы.	
2.1 Дизайн и ход исследования.....	40
2.2 Критерии включения/невключения.....	41
2.3 Клинические и инструментальные методы обследования.....	47

2.4 Статистическая обработка результатов.....	50
Глава 3. Результаты	
3.1 Сравнительная характеристика уровней тиреоидных гормонов, ТТГ, показателей липидного спектра, артериального давления и состояния сосудистой стенки у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом.....	51
3.2 Вклад дефицита гормонов ЩЖ в повышение жесткости магистральных артерий .....	56
3.3 Сравнительная характеристика пациенток с субклиническим гипотиреозом, рандомизированных в группу лечения препаратами левотироксина и группу контроля .....	58
3.4 Динамика уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования .....	59
3.5 Динамика артериального давления и показателей липидного спектра в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования .....	62
3.6 Динамика показателей состояния сосудистой стенки в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования.....	66
3.7 Безопасность терапии левотироксином .....	70
3.8 Клинические примеры.....	71
Глава 4. Обсуждение.	
4.1 Сравнительная характеристика уровней тиреоидных гормонов, ТТГ, показателей липидного спектра, артериального давления и состояния сосудистой стенки у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом .....	75

4.2 Вклад дефицита гормонов ЩЖ в повышение жесткости магистральных артерий .....	78
4.3 Динамика уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования.....	79
4.4 Динамика артериального давления и показателей липидного спектра в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования .....	80
4.5 Динамика показателей состояния сосудистой стенки в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования .....	82
5. Выводы .....	85
6. Практические рекомендации.....	86
7. Список литературы.....	87

## Введение Актуальность проблемы

Гипотиреоз, как известно, является наиболее частым вариантом нарушения функции ЩЖ. По данным колорадского популяционного исследования распространенность гипотиреоза варьирует от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин. В возрастной группе 45–54 года частота гипотиреоза у женщин была в 2 раза больше, чем у мужчин и составила 10% [Canaris G. et al, 2000]. При этом заболевании не только снижается качество жизни пациентов, ускоряются процессы старения, развиваются дисфункции целого ряда органов и систем организма. ГТ способствует развитию нарушений липидного спектра, функции эндотелия, повышению жесткости магистральных артерий и периферического сосудистого сопротивления [Lekakis J, 1997; Nagasaki T, 2005; Graettinger JS, 1958; Obuobie K, 2002; O'Brien T, 1993]; потенцирование развития атеросклероза ведет к ухудшению прогноза пациентов с ГТ [Cappola AR, 2003]. О роли недостатка тиреоидных гормонов в развитии ИБС известно более полувека [Vanhaelst L, 1967]. Многочисленные исследования последних десятилетий подтверждают взаимосвязь между состоянием щитовидной железы и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [Biondi B, 2004; Wang WY, 2013; Mitchell JE, 2013].

В настоящее время есть все основания считать, что начальные изменения в сердечно-сосудистой системе происходят уже при субклинических формах нарушений функции ЩЖ [Hernández-Mijares A, 2012; Nanchen D, 2012; La Vignera S, 2012]. Сообщалось, что у пациентов с СГТ толщина комплекса интима-медия, маркера ранних стадий атеросклероза, превышает таковую у эутиреоидной контрольной группы [Monzani F, 2004]. Результаты опубликованного в 2000 году Роттердамского исследования показали, что наличие у пациентов СГТ увеличивает шанс выявления атеросклероза аорты в 1,7 раза. Этот показатель не снижался при

введении поправки на индекс массы тела, уровень ХС и ЛПВП, факта приема бета-адреноблокаторов и курения [Hak, 2000].

При этом в отношении влияния СГТ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность имеются противоречивые данные [Rodondi NR, 2006; Ochs N, 2008; Parle JV, 2001; Boekholdt MS, 2009]. Некоторые авторы считают, что высокий риск не распространяется на *всех* пациентов с тиреоидной недостаточностью, особенно при небольшом повышении ТТГ. Предполагается, что субклиническое снижение функции ЩЖ приобретает самостоятельное значение только у пациентов уже имеющих факторы сердечно-сосудистого риска и может потенцировать их негативное влияние [Biondi B, 2008]. В этой связи крайне актуальным становится оценка структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с СГТ в сочетании с артериальной гипертонией, одним из наиболее широко распространенных и мощных предикторов развития ССО [Anand SS, 2008].

В экспериментальных условиях показано, что холестериновая диета приводит к более выраженной гиперлипидемии у животных с ГТ в сравнении с эутиреоидными особями [Непомнящих Л.М., 2013]. В ряде исследований изучался вопрос, является ли связь между уровнем ТТГ и развитием ишемической болезни сердца только следствием СГТ-индуцированных изменений липидного спектра [Caraccio N, 2002; Teixeira PF, 2008; Rodondi N, 2005]. В популяционном исследовании было выявлено, что СГТ является существенным фактором риска развития атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у пожилых женщины независимо от уровня сывороточного холестерина [Hak AE, 2000]. В качестве возможного механизма повышения сердечно-сосудистой заболеваемости при начальном снижении функции ЩЖ обсуждается ускорение развития атеросклероза. Сосудистая стенка является специфической мишенью для гормонов ЩЖ [Dietrich JB, 1997; Baumgartner-Parzer SM, 1997; Yoneda K, 1998].



Рецепторы к ТТГ также имеются в артериальной стенке и могут влиять на тонус гладкомышечных клеток сосудов [Ojama K, 1996] и на функцию эндотелия [Dardano A, 2007]. По данным Nagasaki T и соавт. у пациентов с СГТ жесткость артерий была выше, чем при эутиреозе [Nagasaki T, 2003]. Известно, что повышение скорости пульсовой волны, свидетельствует о нарушении демпфирующей функции магистральных артерий и является независимым предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности у больных с АГ [Laurent S, 2001].

Таким образом, высокая частота встречаемости СГТ среди женщин старшей возрастной группы, возможный вклад субклинического нарушения функции щитовидной железы в развитие структурно-функциональных изменений сосудов определяют актуальность анализа взаимосвязи СГТ с изменениями сердечно – сосудистой системы в этой группе пациентов. Кроме того, у пациенток, страдающих СГТ в сочетании с артериальной гипертонией влияние этих состояний на сосудистую стенку может быть синергичным.

Ряд исследований демонстрируют регресс структурных и функциональных нарушений, регистрируемых при СГТ, на фоне заместительной терапии левотироксином [Caraccio N, 2002; Cabral M.D., 2011; Brenta G, 2007]. Многие исследователи считают необходимым назначать заместительную терапию во всех случаях СГТ, другие рекомендуют исходить из конкретной клинической ситуации, наличия сопутствующих заболеваний [Pinchera A, 2005; Rose SR, 2006; Kostoglou-Athanassiou I., 2010]. В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов назначение заместительной терапии предполагается всем больным с уровнем ТТГ 10 мЕд/л и более [Дедов И.И., 2003]. В отношении ведения пациентов с ТТГ от 4.5 до 9.9 мЕд/л единой тактики не выработано. В большинстве исследований, демонстрирующих положительные результаты заместительной терапии СГТ, изучалась выборка пациентов

относительно молодого возраста без выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Целесообразность заместительной терапии СГТ у лиц среднего и пожилого возраста с высокой вероятностью сопутствующей АГ и других факторов риска в настоящее время является предметом широкой дискуссии кардиологов и эндокринологов [Razvi S, 2007; Biondi B, 2008]. Получение данных о замедлении прогрессирования или обратном развитии поражения сосудистой стенки на фоне терапии левотироксином может стать аргументом для принятия решения о назначении заместительной терапии пациентам с СГТ в сочетании с АГ.

#### **Цель исследования:**

Оценить связь функции щитовидной железы с жесткостью магистральных артерий у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе, а также влияние заместительной терапии гипотиреоза на уровень артериального давления, показатели липидного спектра и показатели жесткости магистральных артерий у данной категории больных.

#### **Задачи исследования:**

1. Сравнить структурно-функциональные характеристики магистральных артерий у женщин в постменопаузе с артериальной гипертонией без нарушения функции щитовидной железы и в сочетании с субклиническим и манифестным гипотиреозом.
2. Оценить вклад субклинического гипотиреоза в повышение жесткости магистральных артерий у пациенток в постменопаузе с артериальной гипертонией.
3. Сравнить динамику изменения показателей артериальной жесткости, артериального давления и липидного спектра у женщин в постменопаузе с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертонией, получавших и не получавших заместительную терапию левотироксином.

4. Изучить динамику параметров артериальной жесткости, артериального давления и липидного спектра у пациенток в постменопаузе с артериальной гипертонией и манифестным гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином.
5. Оценить качество жизни и частоту нежелательных явлений на заместительной терапии левотироксином у пациенток в постменопаузе с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертонией.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы.**

В работе впервые проведена комплексная оценка структурно-функциональных изменений сосудистой стенки у пациенток старшего возраста с СГТ в сочетании с артериальной гипертонией. Выявлено достоверное повышение артериальной жесткости как при манифестном, так и при субклиническом ГТ в сравнении с контрольной группой без нарушения функции ЩЖ. В сравнительном рандомизированном исследовании продемонстрировано положительное влияние заместительной терапии левотироксином на качество жизни и суррогатный маркер прогноза - скорость пульсовой волны - у пациенток с СГТ в сочетании с АГ. Впервые показана возможность использования кардио-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), АД-независимого параметра артериальной жесткости, для оценки динамики состояния сосудистой стенки на фоне заместительной терапии левотироксином.

### **Практическая значимость работы.**

Полученные данные о синергичном влиянии на артериальную жесткость субклинического гипотиреоза и артериальной гипертонии позволят рекомендовать для ранней диагностики снижения функции ЩЖ исследование уровня ТТГ и свТ4 пациенткам старшей возрастной группы, у которых повышение скорости пульсовой волны сохраняется на фоне

адекватной антигипертензивной терапии. Выявленное в представленном исследовании достоверное снижение параметров артериальной жесткости на фоне полугодового лечения левотироксином может стать дополнительным основанием для принятия решения о назначении заместительной гормональной терапии данной категории больных.

**Апробация диссертации** Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова «РКНПК» Минздравсоцразвития РФ по апробации кандидатских диссертаций 31.05.2012. Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ. Основные положения работы доложены на 22rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 2012), 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан, 2013), Региональной Научно-практической конференции «Кардиологическая наука и практика Сибири», 2013.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 136 источников отечественных и иностранных авторов. Работа проиллюстрирована 17 таблицами и 10 рисунками.

## Глава 1. Обзор литературы

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. В основе его диагностики лежит определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4). Манифестный гипотиреоз диагностируется при повышенном уровне ТТГ и сниженном – Т4, а субклинический – при повышенном ТТГ и нормальном Т4 [Дедов, 2003, Дедов, 2008].

Возможность диагностики минимального нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) появилась с внедрением в практику высокочувствительных методов определения гормонов, поэтому понятие субклинических нарушений функции ЩЖ стало использоваться только на протяжении последних десятилетий. Хорошо известно, что даже минимальные нарушения функции ЩЖ могут сопровождаться появлением ряда жалоб и клинических проявлений, вместе с тем диагноз субклинических нарушений ставится исключительно на основании лабораторных данных. У многих пациентов даже стойкий субклинический гипотиреоз не сопровождается появлением каких-либо симптомов или жалоб, однако у части больных можно выявить неспецифические проявления дефицита тиреоидных гормонов. Наиболее часто пациенты отмечают снижение памяти, внимания, общую слабость и утомляемость.

При выявлении манифестного гипотиреоза пациенту показано назначение заместительной терапии. Предпочтительным является использование левотироксина натрия, расчетная доза которого при заместительной терапии составляет 1,6 – 1,8 мкг на 1 кг веса. Начальную дозу препарата и время достижения полной заместительной дозы определяют индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний.

Поскольку развитие СГТ не сопровождается яркой клинической картиной, возникает закономерный вопрос о целесообразности назначения заместительной терапии левотироксином (L-T4) этим пациентам. Однозначно решен вопрос о необходимости коррекции СГТ при беременности и ее планировании, в остальных случаях мнения авторов расходятся. Один из немаловажных вопросов, обсуждаемых в литературе – риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при СГТ.

## 1.1 Эпидемиология

Распространенность субклинического гипотиреоза (СГТ) у взрослых, по данным разных авторов, составляет от 4 до 20% [*Canaris GJ, 2000, Cooper D, 2012*]. Такой широкий диапазон обусловлен отличиями между обследованными популяциями по полу, возрасту, расовой принадлежности и уровню потребления йода, а также разными методами определения ТТГ (использование разного верхнего порогового значения) [*Surks MI, 2010, Cooper D, 2012*]. Распространенность манифестного гипотиреоза значительно меньше и составляет 1-2 % в популяции.

Важные данные о распространенности СГТ были получены в двух крупных популяционных исследованиях: Викгемском исследовании [*Tunbridge W.M., 1977*] и National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) [*Hollowell J.G., 2002*]. По результатам Викгемского исследования, при обследовании 2779 человек, СГТ, установленный при уровне ТТГ выше 6 мкМЕ/л, был выявлен у 7,5% женщин и 2,8% мужчин [*Tunbridge W.M., 1977*]. У мужчин в разных возрастных группах уровень ТТГ существенно не менялся, в то время как у женщин в возрасте старше 45 лет отмечалось существенное повышение ТТГ. Причем, у женщин без АТ-ТПО зависимости уровня ТТГ от возраста не было, уровень ТТГ не зависел от возраста.

В работе NHANES III было обследовано 16353 человека в возрасте старше 12 лет [Hollowell J.G.,2002]. СГТ был выявлен у 4,3% обследованных (референсный диапазон ТТГ принят 0,39–4,6 мкМЕ/л).

Еще в одном исследовании, Колорадском, в которое вошло более 25000 человек, у 9,5% обследованных был выявлен повышенный уровень ТТГ (референсный диапазон 0,3–5,1 мкМЕ/л), и 89% из них не получали препаратов тиреоидных гормонов. Причем, у 75% этих людей уровень ТТГ был в пределах 5–10 мкМЕ/л. В каждое десятилетие возраста, число людей с повышенным ТТГ возрастает; значимое отличие отмечено в возрасте после 34 лет ( $p > 0,01$ ). На девятом десятилетии жизни распространенность повышенного ТТГ составляла 15-20% [Canaris GJ, 2000].

Распространенность СГТ зависит также и от уровня потребления йода: в регионах с нормальным йодным обеспечением заболеваемость выше (23,9%) по сравнению с регионами с йодным дефицитом (4,2%) [Szabolcs I, 1997]. Эти данные были подтверждены высокой распространенностью СГТ в Исландии (18%) и Венгрии (24%) - регионах с высоким потреблением йода.

Таким образом, распространенность гипотиреоза, особенно СГТ, в популяции достаточно высока. Преимущественно данное нарушение функции ЩЖ развивается у женщин старшего возраста.

## **1.2 Этиология**

Этиология гипотиреоза как манифестного, так и субклинического, сходна [Cooper D, 2012]. Наиболее часто (практически в 50% случаев) причиной развития СГТ у взрослых служит хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, АИТ). Чаще АИТ встречается у женщин, достигая пика в возрасте 30-50 лет; общая заболеваемость увеличивается с возрастом у мужчин и женщин, достигая 18-20% в девятом десятилетии

жизни. Следующими причинами СГТ по частоте служат резекция ЩЖ, терапия радиоактивным йодом (РЙТ).

Кроме того, транзиторное или стойкое снижение функции ЩЖ может развиваться вследствие подострого, послеродового или безболевого тиреоидита [Cooper D, 2012]. Также ряд препаратов могут вызывать повышение уровня ТТГ, особенно у пациентов с предшествующим АИТ. К таким препаратам относятся: карбонат лития, цитокины и интерфероны. Карбонат лития, используемый в лечении маниакально-депрессивных расстройств, может привести к появлению зоба (в 40-60 % случаев) и развитию субклинического гипотиреоза. Развитие стойкого гипотиреоза на фоне терапии литием свидетельствует о наличии у пациента тиреоидита Хашимото [Biondi B, 2008].

Интерферон, используемый в лечении гепатита или ряда опухолей, отдельно или в комбинации с интерлейкином-2, может привести к нарушению функции ЩЖ за счет индукции или активации аутоиммунного процесса. К фактора риска развития гипотиреоза у таких пациентов относятся: женский пол, вирус гепатита С, старший возраст, и предшествующее наличие АТ-ТПО. Распространенность интерферон-индуцированного гипотиреоза у пациентов с хроническим гепатитом С составляет от 7 до 39 %.

Следует отметить, что избыточное поступление йода с пищей, в виде лекарственных препаратов, в составе антисептиков, а также при использовании контрастных препаратов, может служить причиной развития гипотиреоза.

Поскольку повышение уровня ТТГ может быть транзиторным, при обнаружении умеренного повышения ТТГ при нормальном Т4 целесообразно проведение повторной оценки функции ЩЖ через 3-6 месяцев [Дедов И.И., 2003]. Транзиторный гипотиреоз,



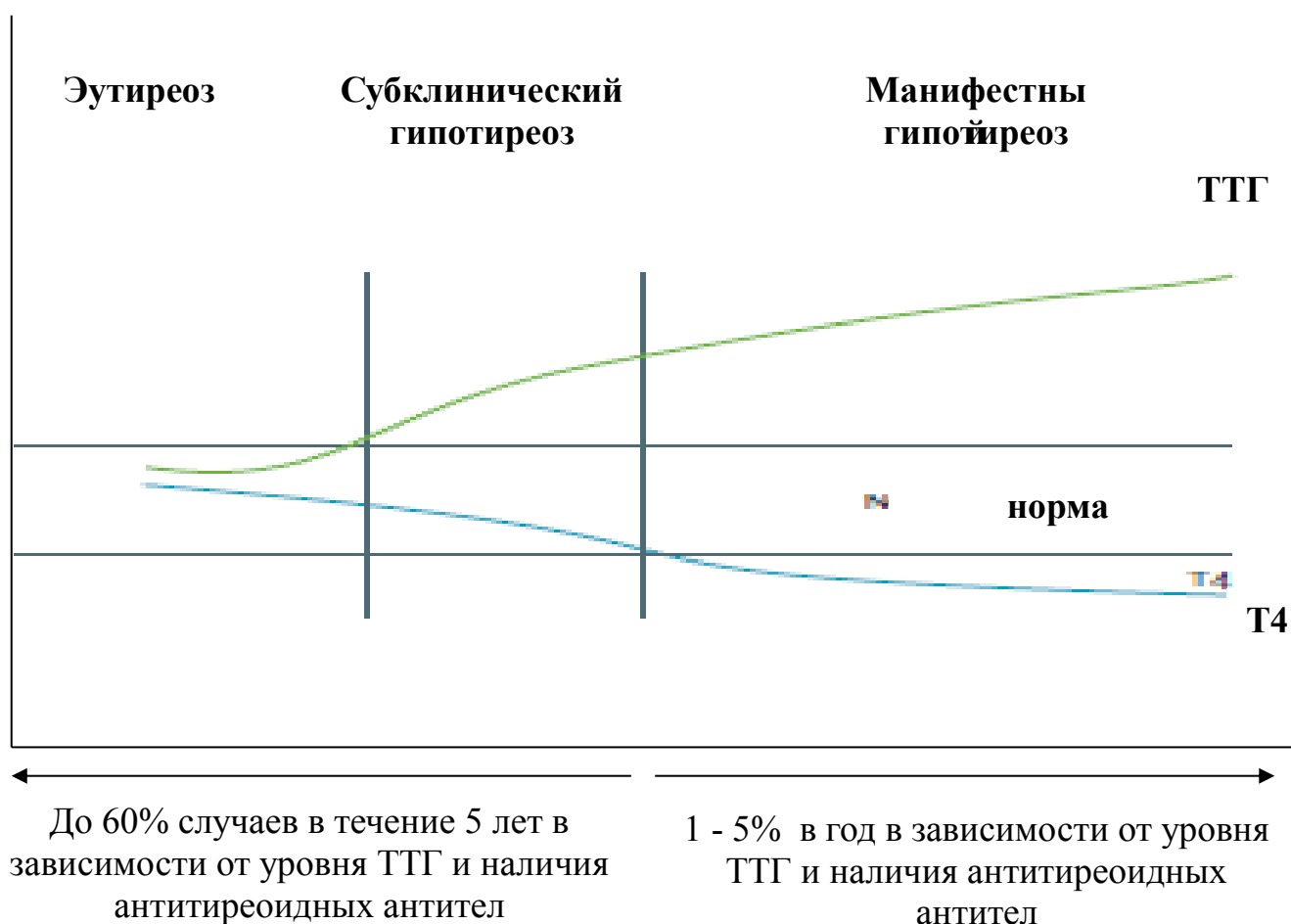
сопровождаяющийся восстановлением эутиреоза, как правило, обусловлен тиреоидитом, вызванным вирусной инфекцией (подострый тиреоидит) или аутоиммунным процессом (послеродовой, безболевого или «молчащий» тиреоидит). На ранней стадии заболевания при умеренном повышении ТТГ и отсутствии или при наличии незначительно выраженных симптомах сложно определить, у кого из пациентов функция ЩЖ восстановится, и у кого разовьется стойкий гипотиреоз. Кроме того, динамическое наблюдение пациентов с подострым тиреоидитом позволяет предположить, что вирусная инфекция может способствовать прогрессированию аутоиммунного поражения ЩЖ, что может привести к развитию стойкого гипотиреоза [Biondi B, 2008].

СГТ нередко характеризуется прогрессирующим течением с развитием стойкого манифестного гипотиреоза. Вместе с тем, у ряда пациентов с СГТ восстанавливается эутиреоз, хотя истинная частота нормализации функции ЩЖ не установлена [Vanderpump, 2010]. Так, по данным Diez J.J. с соавт., при обследовании пациентов с восстановившимся эутиреозом, у 37,5% пациентов с субклиническим гипотиреозом (уровень ТТГ исходно был  $> 5$  мкЕд/л) функция ЩЖ нормализовалась в течение 1 года наблюдения и у 67,5% - в течение 2 лет [Diez J.J., 2005]. В одной из публикаций David S. Cooper и Bernadette Biondi предложена следующая схема прогрессирования СГТ или восстановления эутиреоза: **рисунок 1** [Cooper, 2012].

К факторам, ассоциированным с повышенным риском прогрессирования СГТ до манифестного, относятся: женский пол, уровень ТТГ выше 10 мЕд/л, наличие антител к тиреопероксидазе. В крупном Викгемском исследовании по результатам 20-летнего наблюдения 2779 пациентов, риск развития манифестного гипотиреоза в год составлял около 4% у женщин с повышенным уровнем ТТГ и наличием АТ к ТПО, 3% при повышении ТТГ и без АТ к ТПО, и 2% у женщин с нормальным уровнем

ТТГ и наличием АТ к ТПО. Таким образом, за период наблюдения риск развития манифестного гипотиреоза в этих группах составил 55%, 33% и 27%, соответственно [Vanderpump, 1995].

**Рисунок 1. Прогрессирование субклинического гипотиреоза или восстановление эутиреоза**



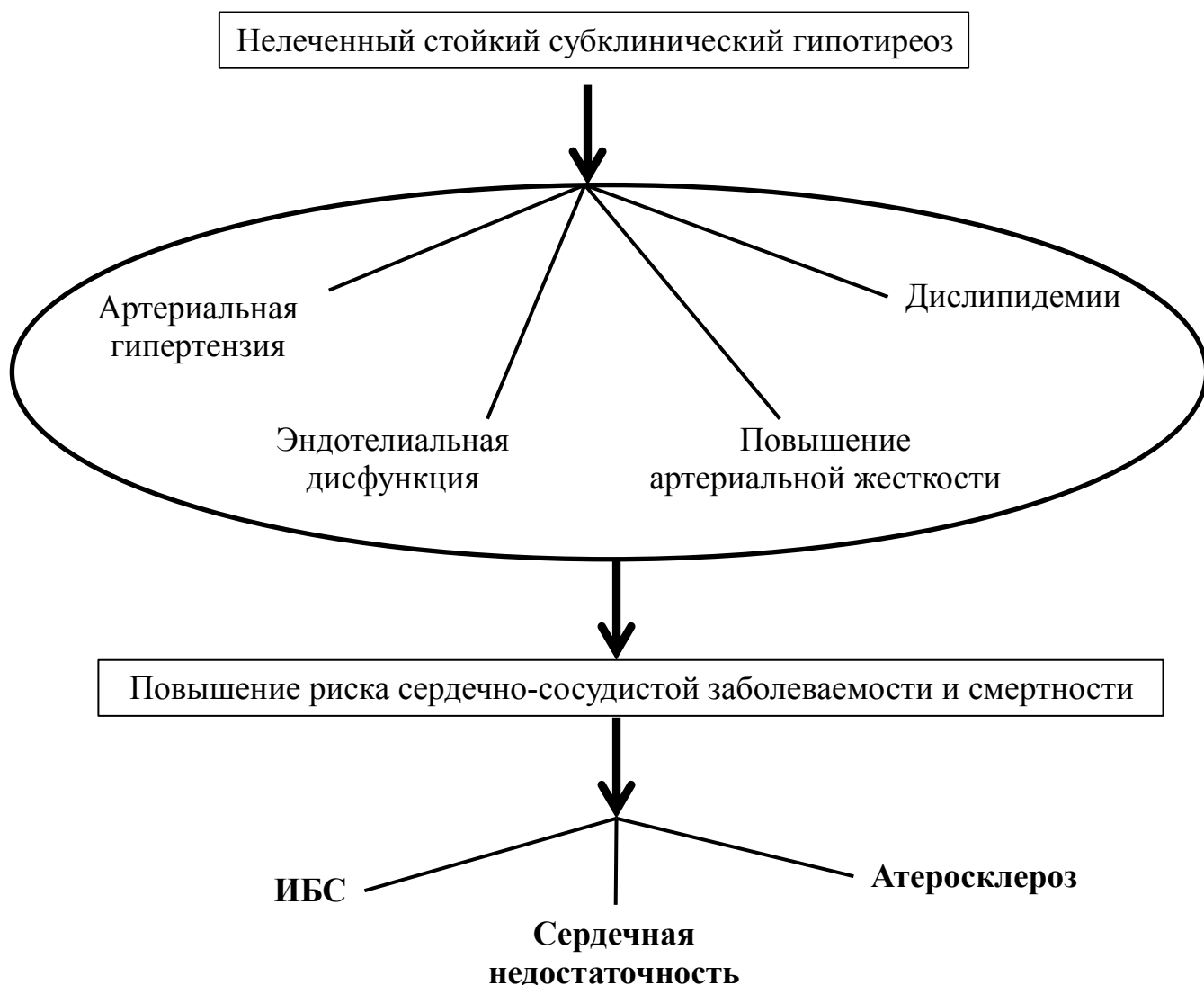
Адаптировано из Cooper D.S., 2012

### 1.3 Связь гипотиреоза с факторами сердечно-сосудистого риска.

Вопрос о влиянии гипотиреоза на риск сердечно-сосудистых заболеваний в литературе обсуждается достаточно давно. Одним из основных исследований, поднявших актуальность этого вопроса, было Роттердамское исследование, показавшее, что риск развития инфаркта

миокарда и атеросклероза у женщин старше 55 лет с СГТ в два раза выше, чем в отсутствие СГТ [Hak, 2000]. Возможное повышение риска ССЗ при СГТ обусловлено влиянием дефицита тиреоидных гормонов на кардиоваскулярные факторы риска. Патогенез ССЗ при СГТ представлен схематически в обзоре Biondi B. – *рис.2* [Biondi B., 2012].

**Рисунок 2. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при стойком субклиническом гипотиреозе**



Адаптировано из Biondi B.

### **1.3.1 Показатели липидного спектра при гипотиреозе**

Хорошо известно, что для манифестного гипотиреоза характерны атерогенные дислипидемии. Вместе с тем, вопрос о состоянии липидного спектра у пациентов с СГТ остается не до конца изученным [Cappola AR, 2003]. В ряде исследований было показано, что развитие СГТ сопровождается повышением уровня общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [Canaris GJ, 2000; Bauer D.C., 1998]. Данные об уровне липопротеидов высокой плотности ЛВП достаточно противоречивы: по данным одних авторов происходит снижение уровня ЛВП [Kung AW, 1995], по результатам других – нет [Luboshitzky R, 2002; Monzani F, 2004]. Закономерно, изменения липидного спектра более выражены у пациентов с уровнем ТТГ выше 10 мЕд/л [Staub JJ, 1992; Pirich C, 2000; Kung AW, 1995] и у курящих [Duntas LH, 2002].

Так, Bauer D.C. с соавт. провели исследование, в котором оценивали состояние показателей липидного спектра у женщин старшего возраста. У 279 женщин старше 65 лет, выбранных случайным образом из когорты 9704 участников, включенных в исследование по изучению остеопоротических переломов, определяли уровень ТТГ и показатели липидного спектра. Уровень ТТГ был повышен ( $> 5,5$  мЕд/л) у 6,8% пациенток (19 женщин). Уровень ЛНП был на 17 мг/дл или на 13% выше (95% ДИ: 1%, 25%) и ЛВП на 6,5 мг/дл или на 12% - ниже (ДИ - 0,2%, - 25%) у женщин с высоким ТТГ по сравнению с женщинами с эутиреозом. Отношение ЛНП к ЛВП на 29% больше (ДИ 4%, 53%) у женщин с повышенным уровнем ТТГ. Уровень ОХС также был на 8% выше у женщин с повышенным уровнем ТТГ, однако эти отличия не были статистически значимыми [Bauer DC, 1998].

Связь между СГТ и уровнями ОХС и ЛНП изучалась в ряде крупных популяционных исследований. Так, в исследование NHANES III были включены пациенты в возрасте старше 40 лет, не принимавшие ранее

препараты тиреоидных гормонов и без отягощенного анамнеза по заболеваниям ЩЖ. По результатам обследования СГТ был диагностирован у 215 пациентов (уровень ТТГ 6,7 – 14,9 мЕд/л и нормальный уровень Т4). Группу сравнения составили 8013 человек с эутиреозом. Уровень общего холестерина был значимо выше у пациентов с СГТ по сравнению со здоровыми (226 по сравнению с 217 мг/дл,  $p = 0,003$ ), также выше была частота гиперхолестеринемии у пациентов с СГТ (74,2% и 63,9%, соответственно;  $p = 0,02$ ). Значимых отличий по уровням ЛНП и ЛВП между группами выявлено не было. Однако, с учетом поправки на возраст, расу, пол и применение гиполипидемических препаратов, СГТ не был ассоциирован с повышенным уровнем холестерина (ОШ = 1,06, 95% ДИ 0,57–1,97) [Hueston WJ, 2004].

Сходные результаты были получены Vierhapper H с соавт. В данное исследование вошли 4886 человек без нарушения функции ЩЖ и 1055 пациентов с СГТ. По данным авторов, значимых отличий уровней ЛНП между здоровыми людьми и пациентами с СГТ выявлено не было. Кроме того, не было отмечено связи между уровнем ТТГ в диапазоне от 4,0 до 49,0 мкЕд/мл и значениями ЛНП [Vierhapper H, 2000].

Еще в одном исследовании, проведенном Walsh J.P. с соавт, изучали состояние липидного спектра у пациентов с минимальным снижением функции ЩЖ. В данное исследование вошли 2108 человек. По результатам было показано, что в целом уровень ОХС был выше у пациентов с СГТ ( $N = 119$ ), чем у людей с эутиреозом ( $N = 1906$ ) (среднее ОХС  $\pm$  СО  $6,3 \pm 1,3$  ммоль/л по сравнению с  $5,8 \pm 1,2$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ;  $p = 0,061$  с поправкой на возраст и пол). Также уровень ОХС был значимо выше в группе пациентов с минимальным снижением функции ЩЖ – при ТТГ  $\leq 10$  мЕд/л ( $N = 89$ ) ( $6,3 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ;  $p = 0,055$  с поправкой на возраст и пол). В анализе по подгруппам, уровень ЛНП был значимо

выше у пациентов с СГТ (N = 30) по сравнению со здоровыми (N = 580) ( $4,1 \pm 1,2$  ммоль/л по сравнению с  $3,5 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), а также выше в подгруппе пациентов с уровнем ТТГ  $\leq 10$  мЕд/л (N = 23) ( $4,3 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Причем, указанные отличия были статистически значимыми и с учетом поправки на возраст и пол [Walsh, 2005].

### **1.3.3 Артериальное давление при гипотиреозе**

Влияние тиреоидных гормонов на состояние сосудистой стенки изучалось достаточно подробно. Известно, что трийодтиронин ( $T_3$ ) оказывает непосредственное воздействие на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что приводит к их расслаблению. Он также уменьшает системное сосудистое сопротивление. Хорошо известно, что у 20-40% пациентов с манифестным гипотиреозом развивается диастолическая гипертензия [Biondi B, 2004, Danzi S, 2003, Klein I, 2001, Ojamaa K, 1996]. Вместе с тем, по данным ряда авторов, СГТ также сопровождается повышенным риском возникновения АГ [Luboshitzky R, 2002, Nagasaki T, 2006]. Как и при манифестном гипотиреозе, при СГТ три фактора могут способствовать развитию системной гипертензии: увеличение периферического сосудистого сопротивления, повышение жесткости артерий и эндотелиальная дисфункция. Так, по данным Biondi B. с соавт, у пациентов с СГТ и нормальным уровнем АД отмечается значимое повышение системного сосудистого сопротивления [Biondi B., 1999]. Сходные результаты были получены Faber J. с соавт. при обследовании 16 женщин с СГТ [Faber J., 2002].

### **1.3.4 Уровень жесткости артерий при гипотиреозе**

Повышение жесткости крупных артерий, по-видимому, является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменения эластичности стенки артерий могут происходить до и на ранних стадиях развития атеросклероза, что может оказать пагубное воздействие на функцию ЛЖ и перфузию миокарда. Увеличение жесткости артерий может способствовать развитию артериальной гипертензии и, кроме того, служить независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [Mattace-Raso FU, 2006, Laurent S, 2001].

### **Методы измерения структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.**

**Скорость распространения пульсовой волны (СПВ)** является одним из наиболее часто используемых показателей состояния сосудистой стенки. СПВ на каротидно-феморальном участке является "золотым стандартом" оценки артериальной жесткости [ВНОК, 2010]. В течение последних 10 лет японские исследователи провели апробацию новой методики для измерения СПВ с нетрадиционным наложением чувствительных элементов. В качестве последних использовали обычные окклюзионные манжеты для измерения АД. Однако при съемке сфигмограммы давление в них поддерживается на уровне 40-60 мм рт.ст. Манжеты накладываются на плечо (в традиционном месте) и на дистальную часть голени, немного выше лодыжки. Как и в классическом методе, измеряется задержка между началами сфигмограмм, полученных на лодыжке и плече. Рассчитанная таким способом СПВ называется «плече-лодыжечной»  $СПВ = СПВ_{пл}$ . В англоязычной литературе -  $baPWV$  или  $abPWV$ . Те же манжеты используются для синхронного измерения АД на четырех конечностях непосредственно перед измерением  $СПВ_{пл}$ . Этим, во-первых, достигается четкое документирование уровня АД, при котором измеряется жесткость магистральных сосудов. Во-вторых, данные о САД на лодыжке и плече используются для расчета лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Измерение ЛПИ дает возможность в автоматическом режиме исключить из

анализа «ложно заниженную» СПВпл у пациентов с подозрением на наличие стеноза в артериях нижних конечностей (ЛПИ $<$ 0,9). Этот метод в полностью автоматизированном варианте реализован в приборе VaSera VS-1000 (Fukuda –Denshi, Япония), использовавшемся в нашей работе. Использование манжет в качестве сфигмоматчиков чрезвычайно упростило процедуру, сократило время исследования, обеспечив при этом высокую воспроизводимость, без потерь информативности [Рогоза А.Н., 2008, Ito N., 2006, Takaki A, 2007, Tomiyama H., 2005, Yu W-C, 2008]. При сравнении СПВ, измеренной «плече-лодыжечным» способом, с классической «каротидно-фemorальной» СПВ, было показано, что эти показатели имеют высокую степень корреляции, при этом СПВпл выше, чем СПВкф в среднем на 20% [Tanaka H, 2009, Yu W-C, 2008]. Это обстоятельство объясняется тем, что СПВпл отражает не только состояние аорты, но и магистральных артерий конечностей. В настоящее время показано, что измерение СПВпл является надежным скрининговым методом для выявления групп повышенного риска ССО в популяции [Yamashina A, 2003].

Надо сказать, что СПВ зависит от уровня АД, при котором происходит ее определение, причем при более высоком АД расчетная величина показателей артериальной жесткости будет больше. Такая зависимость была объяснена М. Roach и А.С. Burton [Roach M., 1957] дифференцированным вовлечением коллагена и эластина артериальной стенки в обеспечение ее эластических свойств при различном уровне АД. Они продемонстрировали на примере кривой давление–объем артерий, что при низком “растягивающем” давлении преобладающим компонентом, оказывающим влияние на артериальную растяжимость, является более эластичный компонент стенки сосуда – эластин, а при повышении давления все большую часть нагрузки принимает на себя менее эластичный коллаген. Следствием этого является то, что при низком “растягивающем” давлении



артерия более растяжима, а при более высоком – менее растяжима. В связи с этим многие авторы предлагают использовать показатели, не зависящие от уровня АД.

Наиболее популярным «АД-независимым» показателем является **индекс жесткости  $\beta$**  [Kawasaki T, 1987]. Новым показателем, независимым от уровня АД, является кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI- Cardio-Ankle Vascular Index) [Takaki A, 2007], получаемый при объемной сфигмографии. Он является производным СПВпл, но в формулу его расчета введены значения САД и ДАД, что приближает его, по сути, к индексу жесткости  $\beta$ :

$$\text{CAVI} = 1/k^2(\ln\text{САД}/\text{ДАД})\times\text{СПВал}^2$$

(СПВал- скорость пульсовой волны на аорто-лодыжечном сегменте).

Существует вероятность, что он будет иметь высокую информативность, объединив в себе преимущества СПВ (воспроизводимость, доступность) и индекса жесткости  $\beta$  (независимость от АД).

**Лодыжечно–плечевой индекс** систолического давления (ЛПИ) рассчитывается, как соотношение систолического артериального давления (САД), измеренного на лодыжке и плече. Измерение регионального артериального давления в артериях нижних конечностей впервые нашло применение для оценки состояния кровообращения при облитерирующих заболеваниях артерий и введено в хирургическую практику с XIX века. Однако собственно ЛПИ был предложен и обоснован Т. Winsor в публикации 1950 г. В 1968 г. первый опыт точного определения ЛПИ с помощью ультразвукового доплеровского прибора был приведен в публикации S. Carter [Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией, 2010]. Многочисленные исследования, выполненные с использованием ЛПИ, показали, что данный

показатель может служить основой для простого и достаточно точного неинвазивного метода скрининга и диагностики заболеваний периферических артерий. Известно, что снижение ЛПИ  $\leq 0,9$ , являющееся результатом стенозирующих процессов в сосудах нижних конечностей, ассоциировано с увеличением риска развития ССО. Однако о неблагоприятном прогнозе свидетельствует и повышение этого показателя более 1,4 [Pogozha A.H., 2011, Murphy T.P., 2012, Ankle Brachial Index Collaboration, 2008]. В исследовании Mazzeffi M.A. и соавторов было выявлено, что женщины, страдающие гипотиреозом, имеют достоверно более высокие цифры ЛПИ, чем пациентки с сохраненной функцией щитовидной железы [Mazzeffi M.A., 2010]. Считается, что причиной повышения ЛПИ может быть неатерогенная кальцификация средней оболочки сосудов - артериосклероз [Ankle Brachial Index Collaboration, 2008].

У пациентов с манифестным гипотиреозом в ряде работ было показано увеличение артерий жесткости по сравнению со здоровыми людьми такого же возраста, пола, ИМТ [Obuobie K, 2002, Dagne AG, 2005]. По данным Nagasaki T. с соавт., при анализе пульсовой волны, была продемонстрирована более высокая жесткость артерий также и у пациентов с СГТ [Nagasaki T, 2003]. В проведенной работе 30 пациентам с СГТ оценивали индекс жесткости артерий бета и толщину интима-медиа по данным ультразвукового исследования общей сонной артерии. Пациенты были обследованы исходно и через год заместительной терапии L-T4. Исходно индекс жесткости бета и толщина интима-медиа были значимо выше в группе пациентов с СГТ по сравнению с пациентами соответствующего пола и возраста без нарушения функции ЩЖ [ $9,46 \pm 0,93$  по сравнению с  $8,02 \pm 0,91$ ;  $p < 0,05$ ,  $0,635 \pm 0,018$  мм по сравнению с  $0,541 \pm 0,019$  мм;  $p < 0,005$ , соответственно]. При многофакторном анализе отмечена корреляция уровня жесткости бета исходно с

показателями толщины интима-медиа ( $r = 0,457$ ,  $p = 0,0311$ ), свТ4 ( $r = -0,413$ ,  $p = 0,0169$ ) и фактором Виллебранда ( $r = 0,412$ ,  $p = 0,0261$ ). Через год стойкого эутиреоза у 22 и 29 из 30 пациентов отмечено значимое снижение показателей жесткости бета и толщины интима-медиа до нормальных значений, с  $9,46 \pm 0,93$  до  $7,58 \pm 0,34$  и с  $0,635 \pm 0,018$  до  $0,552 \pm 0,015$  мм, соответственно. По мнению авторов, полученные результаты свидетельствуют о том, что утолщение стенки артерий, уровень фактора Виллебранда и низкий уровень свТ4 могут играть важную роль в повышении жесткости артерий у пациентов с гипотиреозом. Кроме того, поддержание стойкого эутиреоза у пациентов с гипотиреозом может способствовать уменьшению жесткости артерий.

Скорость распространения пульсовой волны является показателем артериальной жесткости и маркером кардиоваскулярного риска. Скорость распространения пульсовой волны на плече-лодыжечном уровне характеризует жесткость артерий и является хорошим независимым предиктором поражения коронарных артерий.

*Nagasaki T* с соавт. провели исследование, целью которого являлась оценка плечелодыжечной СПВ при СГТ. В исследование были включены 50 пациентов с СГТ и 50 здоровых людей. По результатам было показано, у пациентов с СГТ по сравнению со здоровыми людьми статистически значимо выше уровень диастолического артериального давления (ДАД) и показатель плечелодыжечной СПВ. Была выявлена сильная положительная корреляционная связь между плечелодыжечной СПВ и возрастом, уровнем систолического, диастолического и пульсового давления как у пациентов с СГТ, так и у здоровых. В отличие от этого, не было выявлено значимой корреляции плечелодыжечной СПВ с уровнем свТ3, свТ4, ТТГ, общего холестерина, ЛВП, ЛНП [*Nagasaki T, 2006*].

В дальнейшем этими же авторами было проведено исследование, цель которого - определить, какие сегменты артериального русла обуславливают повышение плече-лодыжечной скорости пульсовой волны при гипотиреозе. Для этого пациентам с СГТ определяли показатели СПВ в кардио-фemorальном (центральном) и бедренно-лодыжечном (периферическом) сегментах. В группу контроля были включены люди без нарушения функции ЩЖ. В результате было показано, что СПВ в центральном, периферическом и плече-лодыжечном сегментах у пациентов с гипотиреозом значительно выше, чем у здоровых. Была отмечена сильная положительная корреляционная связь показателя плече-лодыжечной СПВ со СПВ в центральном и периферическом сегментах в обеих группах. Вместе с тем, сильная положительная корреляционная связь между показателями СПВ в центральном и периферическом сегментах, выявленная у здоровых, не была отмечена у пациентов с СГТ. Более того, по результатам регрессионного анализа было показано, что ассоциация между СПВ в центральном сегменте и плечелодыжечной СПВ сильнее, чем в периферическом отделе, тогда как у здоровых связи между СПВ в центральном сегменте и плечелодыжечной СПВ отмечено не было. По результатам работы авторы сделали выводы о том, что СПВ в центральном и периферическом сегментах значительно выше у пациентов с СГТ по сравнению со здоровыми людьми, и увеличение показателя плечелодыжечной СПВ в большей степени зависит от СПВ в центральном сегменте, чем в периферических сегментах у этих пациентов. Таким образом, повышение жесткости стенок аорты, а не периферических артерий, может в большей степени определять повышение жесткости артерий в целом при СГТ [Nagasaki, T., 2007].

В ранее проведенном исследовании авторы продемонстрировали значительное увеличение скорости пульсовой волны на плече-лодыжечном

уровне (СПВпл) у пациентов с СГТ без тиреоидита. Целью данного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования служило изучение СПВпл у 95 женщин с СГТ, развившимся как исход АИТ до и на фоне заместительной терапии L-T4. Группой контроля были женщины сопоставимые по возрасту без нарушения функции ЩЖ. Длительность терапии составила  $4.86 \pm 0.20$  месяцев – этот интервал времени считается достаточным для оценки СПВпл в динамике. Пациенткам назначали L-T4 в суточной дозе 12,5 мкг с последующим контролем уровней ТТГ и тиреоидных гормонов каждые 4 недели. При недостижении целевого уровня ТТГ дозу L-T4 увеличивали на 18,75 мкг, 25 мкг или 37,5 мкг (средняя доза составила 25,8 мкг). Ни у кого из пациенток не возникло нежелательных явлений, таких как нарушения ритма, стенокардия, артериальная гипертензия. Исходно СПВпл была значимо выше у пациенток с СГТ по сравнению со здоровыми. На фоне достижения эутиреоза отмечено снижение СПВпл (с  $1776,7 \pm 86,0$  до  $1674,3 \pm 79,2$  см/с,  $p = 0,006$ ), однако корреляции уровней ТТГ и СПВпл не выявлено. У 73,7% пациентов отмечено снижение показателя СПВпл, однако даже после достижения эутиреоза СПВпл оставался выше, чем у пациенток без гипотиреоза. Закономерно, динамики СПВпл в группе плацебо и у пациентов с исходно нормально функцией ЩЖ на протяжении наблюдения не было. Таким образом, у женщин с СГТ, развившимся как исход АИТ, назначение заместительной терапии L-T4 приводит к снижению СПВпл, что свидетельствует об уменьшении артериальной жесткости [Nagasaki T, 2009].

Толщина комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ) может служить маркером ранней диагностики атеросклероза и ишемической болезни сердца. При СГТ отмечается увеличение ТКИМ [Monzani F, 2004, Nagasaki, 2003]. Кроме того, по данным Monzani F с соавт., у пациентов с СГТ была не только выше ТКИМ сонной артерии, но и более высокие

уровни общего холестерина, ЛНП, аполипопротеина В по сравнению с пациентами такого же возраста без гипотиреоза. Также, в этой группе пациентов отмечена положительная корреляция ТКИМ с возрастом, уровнями ТТГ и ЛНП [Monzani F, 2004].

Таким образом, стойкий СГТ может оказать отрицательное влияние на состояние сосудистой стенки, увеличение СПВ и артериальной жесткости путем изменения функции эндотелия, тем самым потенциально увеличивая риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца.

#### ***1.4 Гипотиреоз и риск сердечно-сосудистых заболеваний***

Несмотря на то, что вопрос о влиянии тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему достаточно хорошо изучен, однако на сегодняшний день опубликованы результаты лишь нескольких эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь между субклиническими нарушениями функции ЩЖ и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Причем, полученные в ходе разных исследований данные довольно противоречивы, что может быть обусловлено отличиями включенных пациентов по полу и возрасту, а также уровням ТТГ или наличию предшествующей сердечно-сосудистой патологии. Например, по данным когортных исследований Parle с соавт. и Vanderpump с соавт, не было отмечено повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СГТ [Parle, 2001] или аутоиммунным тиреоидитом [Vanderpump, 1996]. Одним из первых исследований, поднявших интерес к этой проблеме, было Роттердамское исследование, продемонстрировавшего более высокий риск развития инфаркта миокарда у женщин старше 55 лет с СГТ [Hak AE, 2000]. В это перекрестное популяционное исследование было включено 1149 женщин (средний возраст  $\pm$  СО 69,0  $\pm$  7,5 лет). Распространенность атеросклероза аорты составила ОШ 1,7 [95% ДИ 1,1 - 2,6] и инфаркта миокарда - ОШ 2,3

[ДИ 1,3 - 4,0]. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что СГТ гипотиреоз является сильным индикатором риска развития атеросклероза и инфаркта миокарда у пожилых женщин.

В 2010 году были опубликованы результаты повторного анализа крупного Викгемского исследования (Whickham Survey). Основанием для проведения повторного анализа послужил тот факт, что исходно в данном исследовании не выявлено связи между риском ИБС и СГТ с наличием АТ к ткани ЩЖ. Полученные результаты отличались от данных других когортных исследований. При повторном анализе критерием диагностики СГТ служил повышенный уровень ТТГ, а не сам факт наличия АТ к ткани ЩЖ. По результатам 20-летнего наблюдения у пациентов с СГТ (N = 97; ТТГ 6,0-15 мМЕ/л) риск ИБС был значимо выше [скорректированный коэффициент риска 1,76 (95% доверительный интервал 1,15 - 2,71),  $p = 0,01$ ] по сравнению с пациентами без нарушения функции ЩЖ (N = 2279). Смертность от ИБС была также выше у пациентов с СГТ [отношение рисков 1,79 (1,02 - 3,56),  $p = 0,05$ ]. При исключении из регрессионной модели пациентов, получающих L-T4, значимых отличий между группами не выявлено. По результатам 20-летнего наблюдения авторы сделали вывод о том, что СГТ ассоциирован с повышенным риском ИБС и смертностью по этой причине. Заместительная терапия L-T4 снижает риск заболеваемости и смертности от ИБС, поэтому в ряде более поздних исследований не было выявлено связи между СГТ и риском ИБС [Razvi S, 2010].

Определенный интерес, безусловно, представляют результаты исследования Busselton Health Study, проведенного Walsh J.P. с соавт. [Walsh, 2005]. В этой работе изучался риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярной смертности у пациентов с субклиническими нарушениями функции ЩЖ. Уровень ТТГ и свободного Т4 определяли в 2108 образцах сывороток пациентов, участвовавших в

Busselton Health Study в 1981 году. В дальнейшем в 2001 году в данной группе пациентов оценивали частоту развития кардиоваскулярных событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с сердечно-сосудистой патологией на момент включения в исследование, в анализ не вошли. По результатам перекрестного анализа было показано, что у пациентов с СГТ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был выше по сравнению с пациентами без нарушения функции ЩЖ (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,0-3,1,  $p=0,04$ ). При оценке отдаленного прогноза, у пациентов с СГТ ( $n=101$ ), число смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний составило 21 по сравнению с 9,5 ожидаемыми (отношение рисков 1,5; 95% ДИ 1,0-2,4,  $p=0,08$ ) и число кардиоваскулярных событий – 33 по сравнению с 14,7 прогнозируемыми (отношение рисков 1,7; 95% ДИ 1,2-2,4,  $p<0,01$ ). Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний сохранялся после учета поправки на обычные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [Walsh, 2005]. По результатам исследования авторы сделали вывод, что СГТ может служить независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Сходные результаты были получены в ряде других исследований: в частности, связь между риском сердечно-сосудистых заболеваний и СГТ была выявлена в группе пожилых пациентов [Mya MM, 2003], мужчин моложе 50 лет [Kvetny J, 2004].

За последние годы были опубликованы несколько мета-анализов, в которых анализировался риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СГТ [Razvi S, 2008, Rodondi, 2010, Ochs N, 2008]. В мета-анализ Razvi S. соавт. были включены 15 исследований с 2531 пациентами с СГТ и 26491 людей с эутиреозом. По данным работ, в которые включались пациенты моложе 65 лет, заболеваемость и распространенность ИБС была выше у пациентов с СГТ по сравнению с



пациентами без нарушения функции ЩЖ [ОШ (95% ДИ)]: 1,57 (1,19 - 2,06) по сравнению с 1,01 (0,87-1,18). Однако, повышения частоты ИБС не было отмечено у пациентов старше 65 лет: 1,68 (1,27 – 2,23) по сравнению с 1,02 (0,85 – 1,22). Риск сердечно-сосудистой и общей смертности также был выше у пациентов моложе 65 лет, тогда как этого не отмечено у пациентов более старшего возраста: ОШ 1,37 (1,04 - 1,79) по сравнению с 0,85 (0,56 - 1,29). Следует отметить, что распространенность ИБС была выше у мужчин и женщин с СГТ, однако, статистически значимо выше только у женщин [Razvi S, 2008].

В работе Rodondi N. с соавт. были проанализированы данные 55287 участников 11 проспективных исследований. Согласно полученным результатам, СГТ ассоциирован с повышенным риском развития ИБС и смертности от ИБС при более высоких уровнях ТТГ, особенно при ТТГ 10 и более мМЕ/л. Так, риск развития ИБС 1,00 (95% ДИ, 0,86 - 1,18) для уровня ТТГ 4,5 - 6,9 мМЕ/л, 1,17 (95% ДИ, 0,96 – 1,43) для ТТГ 7,0 - 9,9 мМЕ/л и 1,89 (95% ДИ, 1,28 – 2,80) для ТТГ 10 - 19,9 мМЕ/л [Rodondi, 2010].

По данным работы, проведенной Ochs N. с соавт., ОР ИБС при СГТ был выше как в начале исследования, так и при динамическом наблюдении пациентов: 1,53 (1,31 – 1,79) и 1,18 (1,02 – 1,37), соответственно. Кроме того, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний также был выше у пациентов с СГТ: 1,28 (1,02 – 1,60) [Ochs, 2008].

Таким образом, два фактора – возраст и уровень ТТГ могут быть прогностически важными для оценки риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СГТ. Вместе с тем, остается неясным, насколько эффективным будет коррекция повышенного уровня ТТГ у пациентов более молодого возраста с позиции кардиоваскулярного риска.

## **1.5 Симптомы и качество жизни при СГТ**

Хорошо известно, что развитие гипотиреоза сопровождается появлением различных симптомов, выраженность которых варьирует и зависит от длительности заболевания, выраженности дефицита тиреоидных гормонов и возраста пациента. Очевидно, что назначение заместительной терапии пациенту с манифестным гипотиреозом приведет в подавляющем большинстве случаев к улучшению самочувствия, уменьшению выраженности или исчезновению симптомов и повышению качества жизни.

В отношении пациентов с СГТ решение о назначении препаратов L-T4 часто основывается на оценке клинических симптомов и жалоб. В настоящее время в клинической практике могут использоваться различные опросники, позволяющие выявить у пациента симптомы дефицита тиреоидных гормонов и оценить качество жизни [*Biondi, 2008*].

Исследователи Billewicz с соавт. [*Billewicz*] и Seshardi с соавт. [*Seshardi, 1989*] предложили опросники для оценки симптомов гипотиреоза. Эти опросники в дальнейшем использовались в ряде клинических исследований. Позднее было проведено Колорадское исследование, в котором авторы применяли специальную анкету, включавшую 17 основных симптомов гипотиреоза. Согласно результатам исследования, была отмечена корреляционная связь между отдельными симптомами (сухость кожи, снижение памяти и мышления, мышечная слабость, утомляемость, мышечные судороги, непереносимость холода, отеки вокруг глаз, запоры, охриплость голоса), их количеством и уровнем ТТГ [*Canaris*]. Однако, учитывая, что симптомы гипотиреоза неспецифичны, и нередко выявляются у людей без нарушения функции ЩЖ, использование этих опросников и в клинической практике, и в клинических исследованиях, затруднительно.

Определенный интерес представляет эффект заместительной терапии при СГТ в отношении симптомов, общего самочувствия и качества жизни. Прежде всего, следует отметить, что данные довольно противоречивы. Так, например, интересны результаты довольно крупного исследования,

проведенного Bell RJ и соавт, в которое было включено 1423 женщины в возрасте 18-75 лет, отобранных случайным образом [Bell RJ, 2007]. Женщинам оценивали качество жизни по опроснику SF-36 и индекс психологического благополучия (Psychological General Well-being Index). Согласно полученным результатам, СГТ не был ассоциирован с худшими показателями психологического самочувствия или качества жизни.

Вместе с тем, по данным Razvi S с соавт., при наблюдении 100 пациентов с СГТ в возрасте  $53 \pm 12$  лет, назначение заместительной терапии L-T4 привело к некоторому (статистически незначимому) улучшению по всем шкалам опросника SF36.

В целом, данные о влиянии ЗТ препаратами L-T4 при СГТ довольно противоречивы: согласно одним исследованиям терапия приводит к улучшению самочувствия и уменьшению выраженности симптомов [Correia N], по данным других авторов – нет [Jorde R, 2006; Parle J, 2010]. Указанные отличия могут быть обусловлены, прежде всего, отличиями в выборе пациентов, разным возрастом больных, а также исходными значениями ТТГ.

### **1.6 Влияние заместительной терапии при гипотиреозе на показатели липидного спектра и сердечно-сосудистые факторы риска**

До настоящего времени остается спорным вопрос о преимуществах назначения заместительной терапии при СГТ, в том числе в плане влияния на кардиоваскулярные факторы риска. В 2000 году были опубликованы результаты мета-анализа, проведенного Danese M. с соавт., в котором оценивались изменения показателей липидного спектра у пациентов с СГТ при назначении препаратов L-T4. В анализ были включены 247 пациентов, участвовавших в 13 исследованиях. Среднее снижение уровня ОХС составило  $-0,20$  ммоль/л (95% ДИ от  $-0,09$  до  $-0,34$ ). Степень снижения ОХС была прямо пропорциональна его исходному уровню.

Уровень ЛНП снизился на  $-0,26$  ммоль/л (95% ДИ от  $-0,12$  до  $-0,41$ ); значимой динамики уровней ЛВП и триглицеридов выявлено не было. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что назначение препаратов L-T4 пациентам с СГТ сопровождается снижением уровня ОХС и ЛНП. Указанная динамика была более выраженной при исходно более высоких значениях ОХС. Вместе с тем, назначение ЗТ тиреоидными гормонами при СГТ практически не оказывает влияния на уровень ТГ и ЛВП [Danese M., 2000].

В последние годы были опубликованы результаты ряда плацебо-контролируемых рандомизированных исследований по изучению влияния заместительной терапии L-T4 на показатели липидного спектра. В некоторых исследованиях не было отмечено динамики показателей липидного спектра при назначении тироксина [Kong WM, 2002, Nystrom E, 1988, Jaeschke R, 1996], вместе с тем, в некоторых исследованиях была отмечена положительная динамика липидного спектра [Monzani F, 2004, Caraccio N, 2002, Meier C., 2001, Razvi S., 2007].

Так, в работе, проведенной Kong W.M. с соавт, 40 пациенток с СГТ были рандомизированы в группу терапии L-T4 ( $n = 23$ ; от 50 до 100 мкг в сутки) и группу плацебо ( $n=17$ ). Пациентки были обследованы исходно и через 6 месяцев. Через 6 месяцев терапии статистически значимой динамики показателей липидного спектра отмечено не было; отмечалось только некоторое, незначимое статистически снижение уровня ЛНП ( $-4$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-23$  до  $15$  мг/дл) [Kong WM, 2002]. Сходные результаты были получены в работе Cooper D. с соавт., в которой 33 пациента с СГТ были рандомизированы на терапию плацебо или L-T4 и наблюдались в течение 1 года. За время наблюдения значимой динамики липидов также отмечено не было [Cooper, 1984].

В проведенном Базельском Тиреоидологическом следовании, Meier С. с соавт. [Meier, 2001] оценивали влияние заместительной терапии L-T4 на показатели липидного спектра и симптомы гипотиреоза у 66 пациенток с СГТ. Пациентки были рандомизированы в группу заместительной терапии и плацебо; повторное обследование проводилось через 48 недель. Шестьдесят три из 66 пациенток завершили исследование. В группе терапии L-T4 ( $n = 31$ ) отмечалось статистически значимое снижение уровней ОХС и ЛНП [-0,24 ммоль/л, 3,8% ( $p = 0,015$ ) и -0,33 ммоль/л, 8,2% ( $p = 0,004$ ), соответственно]. Снижение уровня ЛНП было более выражено у пациенток с исходным уровнем ТТГ выше 12 мЕд/л или исходно повышенным уровнем ЛНП. Также произошло значимое снижение уровня аполипопротеина В-100 ( $p = 0,037$ ), тогда как уровни ЛВП, ТГ, аполипопротеина АI и липопротеина (а) не изменились. По результатам работы авторы сделали выводы о том, что назначение заместительной терапии при СГТ оказывает положительное влияние на уровень ЛНП у пациентов с СГТ и, кроме того, сопровождается 9-31% снижением риска сердечно-сосудистой смертности.

Еще в одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Caraccio N с соавт сравнивали состояние липидного спектра оценивали у 49 пациентов (7 мужчин и 42 женщин, в возрасте от 18 до 50 лет) с СГТ по сравнению с людьми без СГТ (33 человека) и оценивали влияние терапии L-T4 на показатели липидного спектра [Caraccio N, 2002]. У пациентов с СГТ значимо выше по сравнению с контрольной уровни ОХС ( $p < 0,01$ ), ЛНП ( $p = 0,01$ ) и аполипопротеина В ( $p = 0,001$ ), также была отмечена положительная корреляция этих показателей с исходным уровнем ТТГ ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,01$  и  $p = 0,03$ , соответственно). В группе терапии L-T4 через 6 месяцев отмечалось статистически значимое снижение ОХС и ЛНП, в то время как уровень липопротеина(а) не изменился. Кроме того, в подгруппе пациентов с исходно более низким

ТТГ снижение ОХС и ЛНП было менее выраженным. Динамики показателей липидного спектра в группе плацебо не отмечено. Вместе с тем, при сравнении двух групп указанные отличия не были статистически значимыми.

Принципы назначения заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов следующие: при манифестном гипотиреозе показана заместительная терапия L-T4 в средней дозе 1,6 – 1,8 мкг/кг массы тела пациента. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови [Дедов И.И., 2003]. При выявлении СГТ рекомендуется повторное гормональное исследование через 3 – 6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы. Исключение составляет беременность и планирование беременности, когда терапия L-T4 назначается сразу. Согласно Рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов, заместительная терапия L-T4 показана при стойком СГТ (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5 – 10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия L-T4 проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата [Дедов И.И., 2003].

Заместительная доза L-T4 при СГТ меньше, чем при манифестном. Согласно Рекомендациям АТА/ААСЕ, целесообразно назначение L-T4 в дозе 25 – 75 мкг в зависимости от исходного уровня ТТГ с последующей коррекцией терапии под контролем ТТГ [Garber, 2012]. По данным Teixeira P.F. с соавт., назначение препаратов L-T4 по следующему принципу в зависимости от исходного уровня ТТГ: 25 мкг при ТТГ 4,0-8,0 мЕд/л, 50 мкг при 8-12 мЕд/л и 75 мкг при ТТГ > 12 мЕд/л в дальнейшем, спустя 2

месяца приема препарата, требует только минимальной коррекции дозы [Garber, 2012].

Хорошо известно, что потребность в L-T4 уменьшается с возрастом и при значительном снижении веса. Как правило, у пациентов пожилого возраста заместительная доза L-T4 меньше, чем у молодых пациентов, что в значительной степени обусловлено уменьшением мышечной массы у людей старшего возраста. Независимо от тяжести гипотиреоза, пациентам старше 50-60 лет без ИБС заместительная терапия L-T4 может быть начата в дозе 50 мкг в день. Для пациентов с ИБС обычная начальная доза составляет 12,5 - 25 мкг/сут. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием таких пациентов, поскольку увеличение дозы может привести к утяжелению кардиальной патологии, а ряде случаев препятствовать достижению компенсации гипотиреоза.

### **Заключение.**

Таким образом, женщины с гипотиреозом и сопутствующей артериальной гипертензией в постменопаузе являются особой категорией больных, имеющих повышенную вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Причиной этого может быть синергичное негативного влияния снижения функции щитовидной железы и длительного повышения артериального давления на прогрессирование атеросклероза и жесткости магистральных артерий (*артериосклероза*). При этом вопрос о ведении этих пациенток, целесообразности назначения им заместительной терапии препаратами L-T4, особенно при небольшом повышении ТТГ, остается до конца неизученным. С одной стороны, показано положительное влияние достижения эутиреоза на некоторые факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с гипотиреозом, но, с

другой стороны, нет убедительных данных, подтверждающих положительное влияние заместительной терапии тиреоидными гормонами на состояние органов-мишеней и риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у этой категории больных.

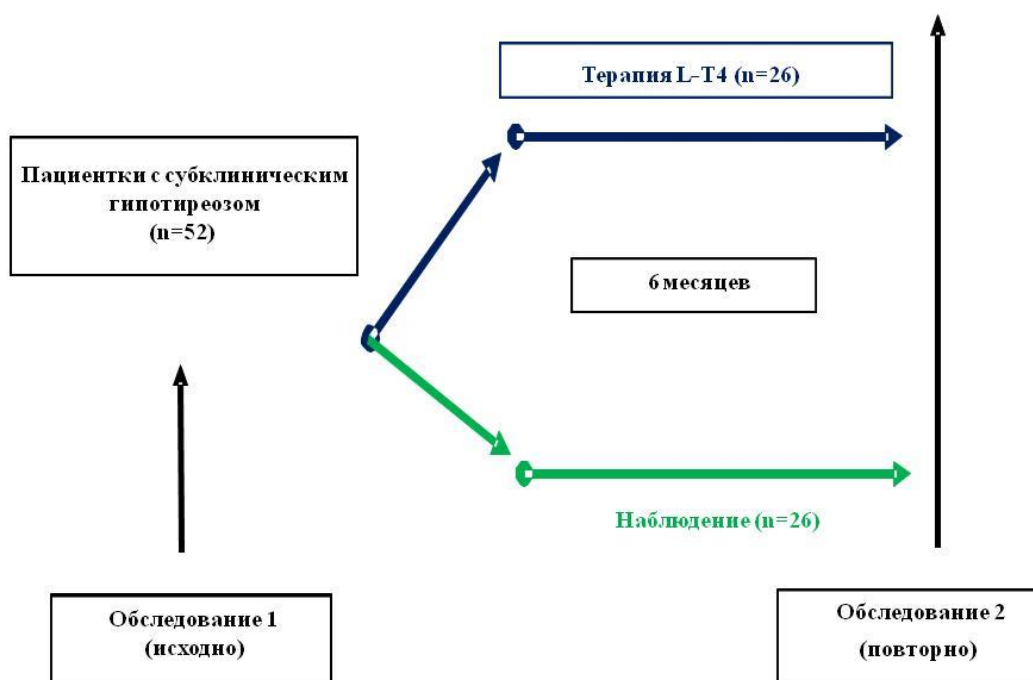
## Глава 2. Материалы и методы.

### 2.1 Дизайн и ход исследования

Работа была выполнена на базе научно-диагностического отдела института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Росздрава. Дизайн исследования представлен на рис.3.

**Рисунок 3.** Дизайн исследования.

**Схема проспективного рандомизированного исследования**



### 2.2 Критерии включения/невключения

Диагноз субклинического гипотиреоза выставлялся в соответствии с критериями РАЭ: при двукратном определении повышенного уровня



ТТГ (более 4,0 мЕ/л) и нормального содержания свободного тироксина (12 - 22 пмоль/л) в сыворотке крови больных с интервалом 3- 6 мес [Дедов И.И., 2003].

### **Критерии включения:**

- Женщины с артериальной гипертонией I-II ст. в постменопаузе
- Достижение целевого уровня АД на антигипертензивной терапии
- Длительность АГ не менее 3-х лет
- Возраст до 75 лет
- Субклинический (ТТГ 4,0-10,0 мЕд/л) или манифестный гипотиреоз, развившийся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита, без предшествующей заместительной терапии тиреоидными гормонами
- Неизменность базовой терапии за 4 недели до рандомизации и в течение всего периода исследования

### **Критерии неключения:**

- Сохранный менструальный цикл
- Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе
- Постоянная форма мерцания предсердий
- ХСН II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца
- АВ-блокада III степени
- Неконтролируемая АГ
- Инфаркт миокарда, ОНМК в течение 3 месяцев до рандомизации
- Прием амиодарона менее чем за 4 недели до рандомизации
- Радиойодтерапия менее чем за 4 недели до рандомизации

### **Исходная характеристика пациенток, включенных в исследование**

При наборе пациенток в исследование скринингу были подвергнуты 1232 пациентки, наблюдающиеся в Научно-диспансерном отделе ФГБУ РКНПК с диагнозом артериальная гипертония I-II ст. в постменопаузе (не менее года после последней менструации) без известной тиреоидной дисфункции. У 116 (9,4%) выявлено снижение функции щитовидной

железы. Из них, согласно критериям включения/невключения, было отобрано 76 пациенток с впервые выявленным ГТ (24 – с манифестным, 52 – с субклиническим (ТТГ 4,0-10,0 мЕд/л). В контрольную группу вошли 40 женщин с АГ I-II ст. в постменопаузе без нарушения функции щитовидной железы. При включении в исследование длительность АГ была не менее 3 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана адекватная гипотензивная терапия. Проводимая лекарственная терапия: ИАПФ/АРА получали 94 пациентки (81%), блокаторы кальциевых каналов – 28 (24%), бета-блокаторы – 70 (60%), диуретики – 31 женщина (27%), и 60 пациенток (52%) получали статины. Никто из включенных пациенток ранее не получал заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы. Характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

**Таблица 1. Общая характеристика всех пациенток, включенных в исследование (M±SD)**

<b>Всего больных, n</b>	116
<b>Манифестный гипотиреоз, n</b>	24
<b>Субклинический гипотиреоз, n</b>	52
<b>Контрольная группа, n</b>	40
<b>Средний возраст (лет), M±SD</b>	63,7±6,6
<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), Мед [НКв;ВКв]</b>	28,3 [25,6;32,2]
<b><i>Лекарственная терапия</i></b>	
<b>ИАПФ/АРА, n (%)</b>	94 (81)
<b>Блокаторы кальциевых каналов, n (%)</b>	28 (24)
<b>Бета-блокаторы, n (%)</b>	70 (60)

Диуретики, n (%)	31 (27)
Статины, n (%)	60 (52)

Характеристика пациенток по группам, представлена в таблице 2. Группы пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом и контрольной были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровням систолического и диастолического артериального давления, ЧСС ( $p>0.05$ ). Курение не было внесено в критерии невключения, однако в нашей выборке никто из пациенток не курил к моменту включения. 1 пациентка с СГТ и 1 с МГТ курили менее 2-х лет, но отказались от этой привычки более 15 лет назад.

**Таблица 2. Общая характеристика пациенток по группам, (Мед [НКв;ВКв])**

	<b>Контроль</b>	<b>Субклинически й гипотиреоз</b>	<b>Манифестны й гипотиреоз</b>	<b><i>P</i>*</b>
Возраст, годы	61 [59; 69]	66,5 [61,8; 70,0]	60 [56,8; 66,8]	0,054
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9 [25,3; 30,8]	30,2 [26,1; 32,9]	27,7 [25,5; 33,1]	0,210
Курение на момент включения, n	0	0	0	1,000
САД, мм рт ст	129 [122; 140]	129 [120; 145]	129,5 [116; 142]	0,825
ДАД, мм рт ст	82 [73; 87]	80 [76; 87]	83 [78; 88]	0,546
ЧСС, уд/мин	62 [58; 68]	63,5 [60; 68]	60 [56; 70]	0,509

<i>Лечение</i>				
ББ, n/%	20 (50 %)	36 (69,2 %)	14 (58,3 %)	0,170
ИАПФ, n/%	33 (82,5 %)	44 (84,6 %)	17 (70,5 %)	0,347
БКК, n/%	8 (20 %)	14 (26,9 %)	6 (25 %)	0,739
Статины, n/%	19 (47,5 %)	27 (51,9 %)	14 (58,3 %)	0,702
Диуретики, n/%	8 (20 %)	16 (30,7 %)	7 (29,2 %)	0,489

При включении пациентки с СГТ были рандомизированы на две группы: заместительной терапии L-T4 и контрольную (без лечения). Осуществлялась блоковая рандомизация по таблице случайных чисел. Последовательность 4-компонентных блоков была следующей: ААВВ ВВАА АВАВ ВАВА ВААВ АВВА, где "А" – заместительная терапия левотироксином, "В" – группа без лечения.

Исходно основная и контрольная группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням САД и ДАД ( $p > 0.05$ ) (таблица 3).

**Таблица 3. Характеристика пациенток с СГТ при включении в исследование, (Ме [НКв; ВКв])**

	<b>Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4</b>	<b>Субклинический гипотиреоз, без терапии</b>	<b>р</b>
Возраст, лет	65 [61,2; 70,5]	66,5 [62; 69,7]	0,993
ТТГ, мЕд/л	6,87 [5,73; 8,98]	5,75 [4,72; 7,69]	0,061
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [25,5; 32]	30,4 [26,4; 32,7]	0,864

САД, мм рт ст	136 [124,2; 146]	125 [118,5; 150]	0,562
ДАД, мм рт ст	81 [76,2; 85,7]	80 [74,7; 90,7]	0,733

### 2.3 Клинические и инструментальные методы обследования

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, исходно и при завершении наблюдения было проведено:

1. клиническое обследование: основные антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление),
2. оценка артериальной жесткости (объемная сфигмография);
3. биохимический анализ крови для определения показатели липидного спектра - общего холестерина (ОХС), липопротеиды низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности и триглицеридов (ТГ);
4. гормональное исследование: тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (св.Т<sub>3</sub>) и тетрайодтиронин (св.Т<sub>4</sub>).

**Определение содержания тиреоидных гормонов и ТТГ.** Пробы крови для всех анализов были получены исходно и при завершении исследования у всех больных в покое между 9:00 и 10:00 утра.

Содержание тиреоидных гормонов св.Т<sub>3</sub>, св.Т<sub>4</sub> и ТТГ сыворотки крови больных определялась на автоматическом анализаторе «Immulite» (США) иммунохемилюминисцентным методом наборами «Immulite» IMMULITE DPC (компания Diagnostic Product Corporation, США) в день забора крови больных. Референсные пределы тиреоидных гормонов находились в следующих диапазонах:

для **ТТГ - 0,17-4,0** мЕд/л;

для **свободного Т4 - 12-22** пмоль/л;

для **свободного Т3 - 2,3-6,3** пмоль/л.

Все пациентки с СГТ исходно и на повторном визите заполняли *опросник для оценки качества жизни*.

**Опросник SF-36 (The Short Form-36)** — это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко используемый при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США. Опросник включает в себя 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формируют 8 шкал. Различные шкалы объединяют от 2 до 10 пунктов. Значение каждой шкалы выражается в баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 – наихудшее, а 100 – наилучшее качество жизни. Корреляции шкал с физическим компонентом КЖ: «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «боль»; с психологическим компонентом: «ролевое эмоциональное функционирование», «психологическое здоровье», «социальное функционирование». Шкала «жизнеспособность» коррелирует с психологическим и в меньшей степени с физическим компонентом КЖ. Шкала «общее здоровье» коррелирует с физическим компонентом и в меньшей степени с психологическим компонентом КЖ.

**Артериальное давление** измерялось после 3-х минутного отдыха, в положении сидя на правой руке. Измерения проводились трижды с интервалом 3 минуты. Регистрировалось среднее арифметическое значение последних 2-х измерений.

**ЧСС** подсчитывалась дважды за 30 секундный интервал в положении сидя после 10 минутного отдыха. В базу данных вносилось среднее арифметическое значение из этих измерений умноженное на 2 – количество ударов за 1 минуту.

**Манифестный гипотиреоз:** исходно всем пациенткам назначался L-тироксин в дозе 25-50 мкг с последующим постепенным повышением под контролем уровня ТТГ (через 6-8 недель). Заместительная доза L-T4

в группе пациенток с манифестным гипотиреозом составила от 50 до 137,5 мкг: (Ме (НКв; ВКв)) 75 мкг [50; 100].

**Субклинический гипотиреоз:** исходно назначался препарат также в дозе 25-50 мкг (в зависимости от исходного уровня ТТГ) с последующей коррекцией, при необходимости, через 6-8 недель. Заместительная доза L-T4 составила от 25 до 62,5 мкг: (Ме (НКв; ВКв)) 37,5 мкг [25; 43,75].

Повторное обследование проводилось через 6 месяцев.

### ***Оценка артериальной жесткости.***

Жесткость магистральных артерий оценивалась с помощью автоматизированной методики - объемной сфигмографии. Она выполнялась на приборе Vasera VS -1000 (Fukuda Denshi, Япония). Скорость распространения пульсовой волны определялась «плече-лодыжечным» способом [Милягин// Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K.] после 10 минутного отдыха в горизонтальном положении. В соответствии с рекомендациями европейских экспертов [Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ] пациенту рекомендовалось не есть за 2 часа, не курить и не употреблять кофеинсодержащие напитки за 3 часа до исследования.

В основе этой методики лежит регистрация сфигмограмм на 4-х конечностях (с помощью манжет) (рис.2.1). СПВпл рассчитывалась автоматически по формуле:

$$\text{СПВ}=(\text{АЛ} - \text{АП})/\Delta\text{T}$$

АЛ – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку

АП – длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на плечо



$\Delta T$ - время между началом пульсовой волны, регистрируемом на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на лодыжке.

Вычитанием расстояния от корня аорты до плеча из расстояния от корня аорты до лодыжки из конечного результата минимизировалось время прохождения пульсовой волны по артериям мышечного типа. Т.о. полученный показатель отражает скорость распространения пульсовой волны преимущественно по артериям эластического и, частично, смешанного типа. Тем ни менее СПВ, измеренная «плече-лодыжечным» способом (СПВпл), выше, чем «каротидно-фemorальная» СПВ при измерении стандартным методом (на основании сфигмограмм сонной и бедренной артерий) в среднем на 20% [Tanaka H, Munakata M, Kawano Y//Yu W-C, Chuang S-Y., Lin Y-P]. Такая разница в значениях объясняется тем, что при расчете СПВпл фиксируется распространение пульсовой волны не только по аорте, но и по подвздошным и части бедренных артерий.

Vasera VS -1000 автоматически рассчитывает еще один показатель артериальной жесткости - Кардио-лодыжечный сосудистый индекс - САVI (cardio-ankle vascular index). Являясь производной от СПВ на аорто-лодыжечном сегменте (СПВал), он позволяет судить более точно о жесткости артерий, сводя к минимуму влияние АД. Считается, что САVI является аналогом индекса жесткости  $\beta$ , рассчитываемого при ультразвуковом исследовании артерий [Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T]. САVI вычисляется автоматически по формуле:

$$CAVI = 1/k^2(\ln САД/ДАД) \times СПВал^2$$

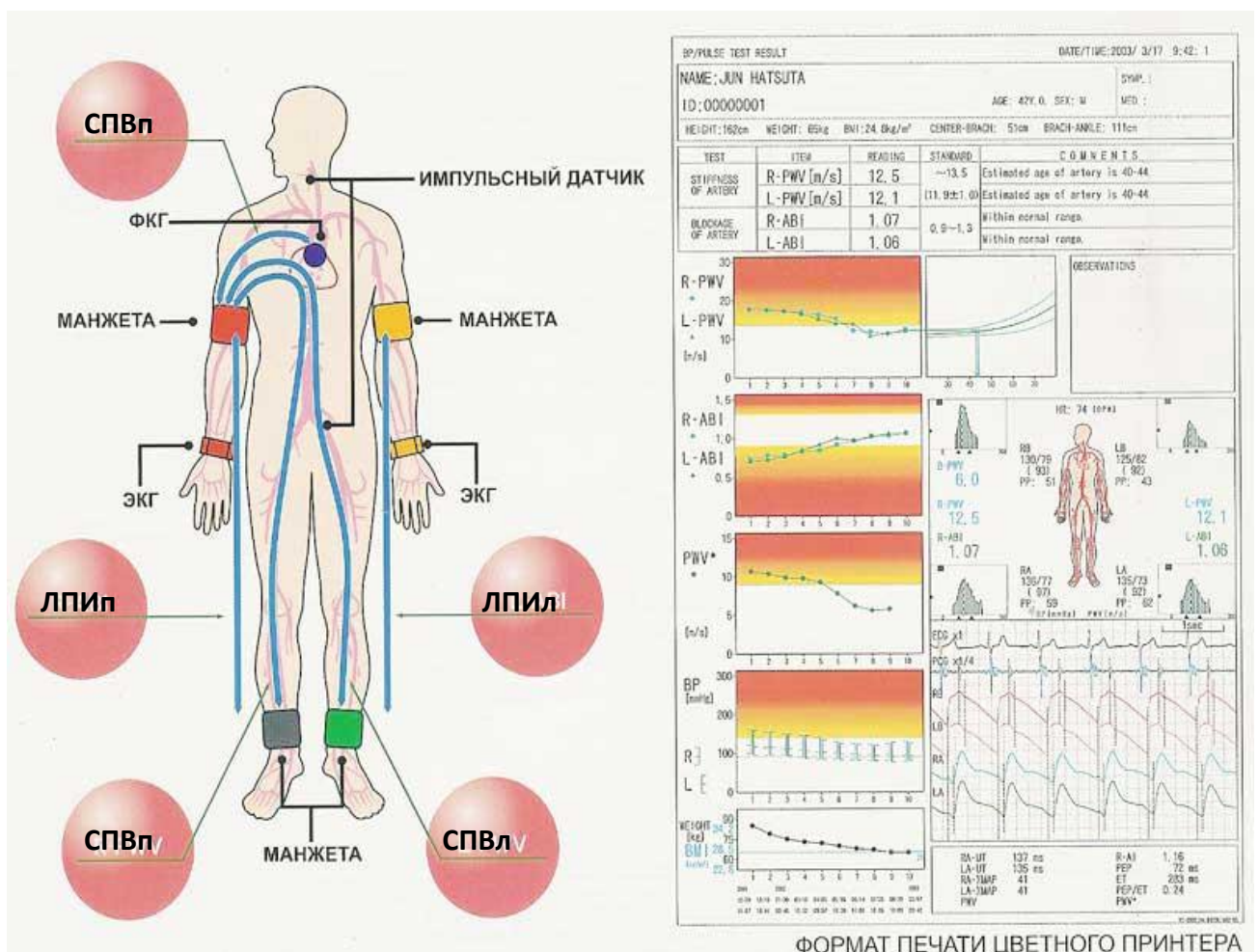
Vasera VS -1000 автоматически рассчитывает СПВпл и САVI справа и слева. Мы, как и большинство исследователей, для анализа использовали показатель, полученный справа.

Дополнительно объемная сфигмография позволяет автоматически определять лодыечно-плечевой индекс, при снижении отражающий степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей, а при повышении являющийся косвенным маркером неатерогенной кальцинации меди. ЛПИ вычисляется по формуле:

$$\text{ЛПИ} = \text{САД на лодыжке} / \text{САД на плече.}$$

Рисунок 2.2

### Методика объемной сфигмографии.



ФОРМАТ ПЕЧАТИ ЦВЕТНОГО ПРИНТЕРА

## 2.4 Статистическая обработка результатов

Статистические расчеты и анализ статистических гипотез, проведенные с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США), включали:

- Вычисление основных параметров распределений для изучаемых показателей: в частности, среднего значения, среднеквадратического отклонения и стандартной ошибки среднего значения, а также медианы, и верхняя (ВКв) и нижняя квартили (НКв) распределения;
- При сравнении групп пациентов использовался U-критерий Манна-Уитни, для проверки различий между двумя выборками парных измерений применялся критерий Вилкоксона (W);
- Для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала-Уоллиса (критерий H), множественные сравнения между группами проводились с использованием критерия Дана (критерий Q);
- Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена;
- Для построения 95%-доверительных интервалов и точечной оценки отношения шансов (ОШ) применялись модели бинарной логистической регрессии. В модели однофакторного анализа включалась лишь одна предикторная переменная. Для оценки влияния исследуемого показателя с учетом вклада остальных влияющих переменных применяли модели множественной бинарной логистической регрессии. Статистическая значимость модели оценивалась методом максимального правдоподобия;
- Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ .

## Глава 3. Результаты

### 3.1 Сравнительная характеристика уровней тиреоидных гормонов, ТТГ, показателей липидного спектра и состояния сосудистой стенки у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом

#### 3.1.1. Исходный уровень ТТГ, свТ4, свТ3 пациенток с СК и МГ в сравнении с группой контроля

При включении в исследование уровень ТТГ был значимо выше в группе пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В группе с манифестным гипотиреозом по сравнению с субклиническим ТТГ также был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) (табл. 4, рис. 3а). Уровень свТ4 у пациенток с манифестным гипотиреозом был значимо ниже по сравнению с контрольной группой и субклиническим гипотиреозом ( $p < 0,05$ ), и ниже у пациенток с субклиническим гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (табл. 4, рис. 3б). Уровень свТ3 составил 3,6 [3,25; 3,89] пмоль/л – в группе манифестного гипотиреоза, 3,88 [3,6; 4,36] – субклинического, 4,12 [3,93; 4,63] – в контрольной группе. Уровень свТ3 был статистически значимо ниже в группе с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ), между остальными группами значимых отличий выявлено не было (рис. 3в).

**Таблица 4. Уровни ТТГ, тиреоидных гормонов в группах пациенток исходно (Ме [НКв; ВКв])**

	Контроль	Субклинический ГТ	Манифестный ГТ	P#
ТТГ, мЕд/л	2,25 [1,5; 2,72]	6,23 [5,27; 8,22]	11,8 [9,09; 22,7] *	<0.001

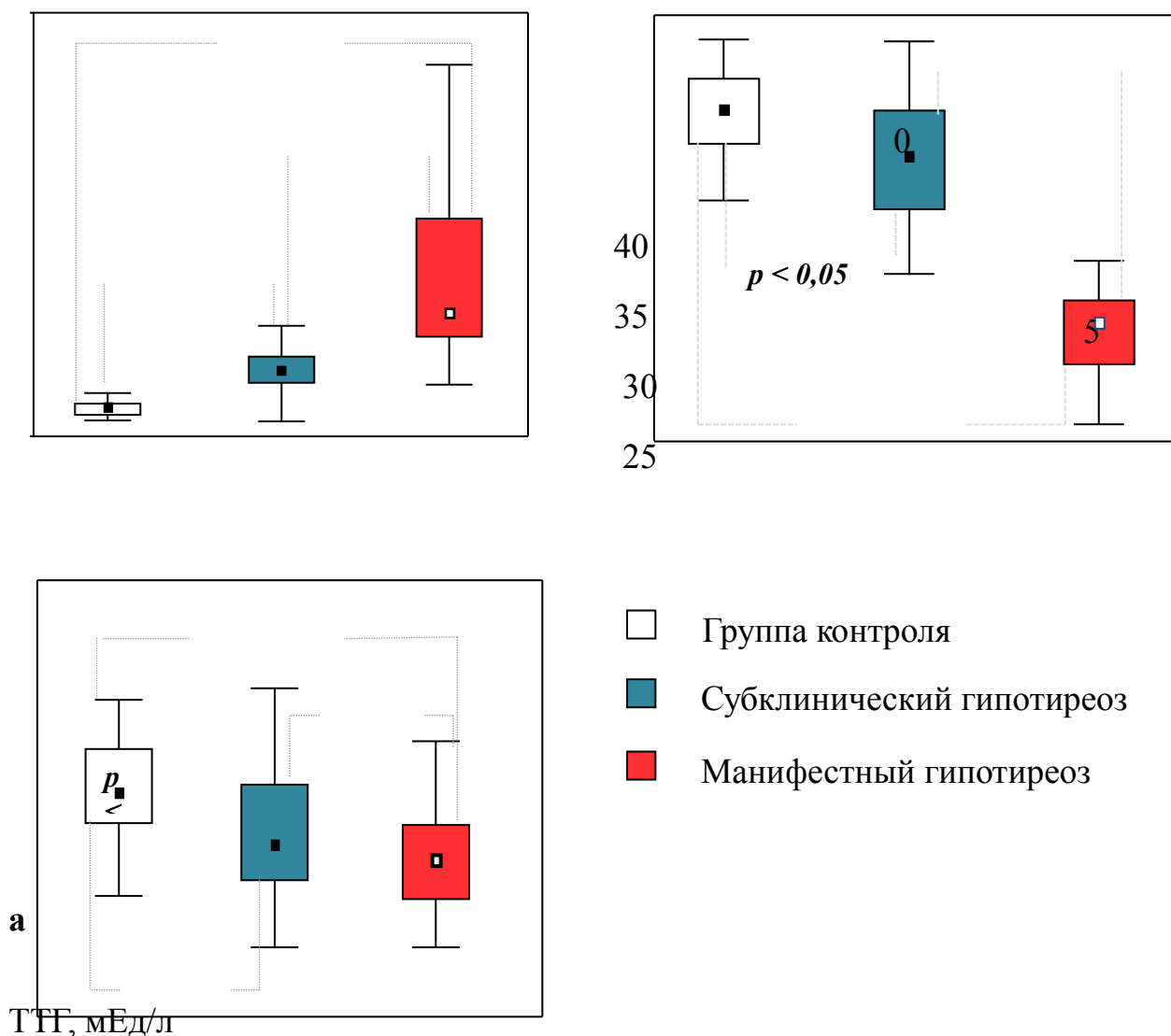
<b>свТ4, пмоль/л</b>	15,30 [14,63; 16,45]	14,0 [12,6; 15,51]	9,52 [8,3; 10,14] *	<b>&lt;0.001</b>
<b>свТ3, пмоль/л</b>	4,12 [3,93; 4,63]	3,88 [3,6; 4,36]	3,6 [3,25; 3,89] **	<b>0.012</b>

\*  $p < 0,05$  между пациентками с субклиническим и манифестным гипотиреозом, а также между контрольной группой и обеими группами пациенток с гипотиреозом (*рис. 3а и 3б*)

\*\*  $p < 0,05$  между контрольной группой и манифестным гипотиреозом; отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было (*рис. 3в*).

#- сравнение проводилось между тремя группами пациенток

**Рис. 3. Уровни ТТГ (а), свТ4 (б) и свТ3 (в) исходно, (Ме [НКв; ВКв])**



### ***3.1.2. Исходные показатели липидного спектра и состояния сосудистой стенки в группах***

Показатель СПВпл был статистически значимо выше в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной. Значимых отличий уровня САVI и ЛПИ между группами не отмечено ( $p > 0,05$ ) (табл. 5, рис. 4).

При оценке показателей липидного спектра исходно выявлен статистически значимо более высокие уровни ОХС и ЛНП в группе

манифестного гипотиреоза по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ). Отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было (табл. 5, рис. 5). Уровни ТГ и ЛВП были сопоставимы между всеми тремя группами.

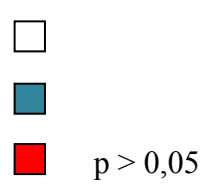
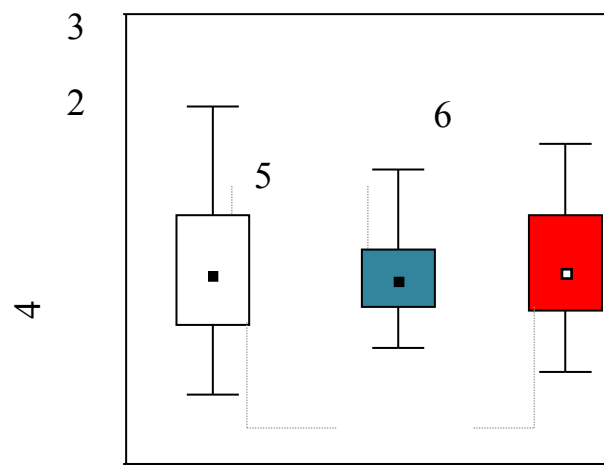
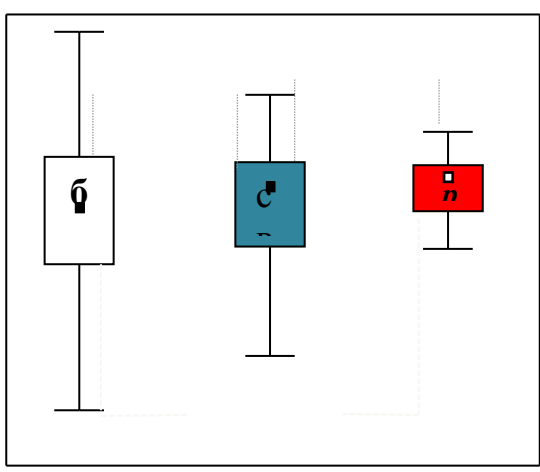
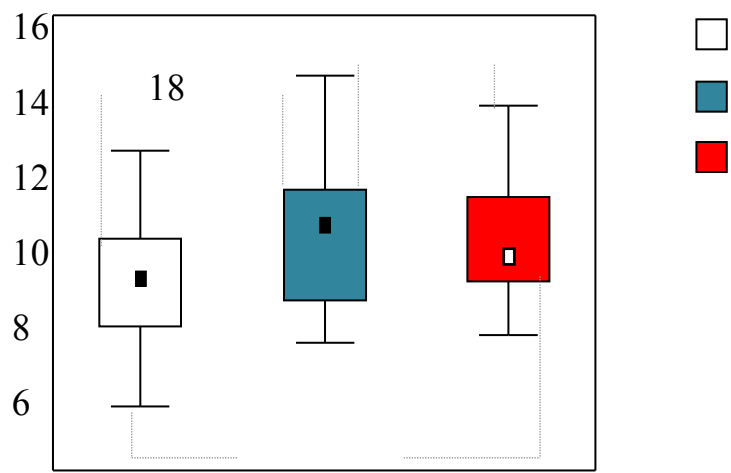
**Таблица 5. Показатели состояния сосудистой стенки и липидного спектра в группах пациенток исходно (Ме [НКв; ВКв])**

	<b>Контроль</b>	<b>Субклинический ГТ</b>	<b>Манифестный ГТ</b>	<b>P #</b>
СПВпл, м/с	12,9 [12; 13,9]	14,4 [12,5; 15,5]	13,8 [13,05; 15,25] *	<b>0,013</b>
ЛПИ	1,06 [0,98; 1,13]	1,02 [0,95; 1,09]	1,03 [0,99; 1,1]	0,138
САVI	7,7 [7,0; 8,6]	8,35 [7,17; 9,52]	7,45 [6,87; 8,82]	0,191
ОХС, ммоль/л	5,67 [5,20; 6,42]	5,87 [5,28; 6,40]	6,25 [6,00; 6,79] **	<b>0,043</b>
ЛПВ, ммоль/л	1,04[0,90;1,16]	1,06[0,92;1,19]	1,09[0,95;1,22]	0,826
ЛНП, ммоль/л	3,95[3,84; 4,4]	4,26[3,94;4,55]	4,63[4,57;4,90]*	<b>0,048</b>
ТГ, ммоль/л	1,34 [0,92; 1,9]	1,2 [0,94; 1,48]	1,21 [0,97; 1,5]	0,716

\*  $p < 0,05$  между контрольной группой и субклиническим гипотиреозом, между контрольной группой и манифестным гипотиреозом; отличий между субклиническим и манифестным не выявлено (рис.4)

\*\*  $p < 0,05$  между контрольной группой и манифестным гипотиреозом; отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было (рис.5).

#- сравнение проводилось между тремя группами пациенток



**3.2 Вклад дефицита гормонов ЩЖ в повышение жесткости магистральных артерий**



Далее проводился корреляционный анализ по Спирмену уровня ТТГ, свТ3 и свТ4 с показателями АД, артериальной жесткости и липидного обмена во всей исследуемой когорте (n=116) (табл. 6).

**Таблица 6. Связь уровня гормонов ЩЖ с показателями АД, жесткости магистральных артерий и липидного спектра (n=116)**

	<b>ТТГ</b>	<b>свТ3</b>	<b>свТ4</b>
САД	r = -0,02, p = 0,835	r = 0,01, p = 0,946	r = 0,03, p = 0,784
ДАД	r = 0,13, p = 0,175	r = -0,02, p = 0,817	r = -0,14, p = 0,124
СПВпл	r = 0,31, p = 0,010	r = -0,22, p = 0,245	r = -0,05, p = 0,675
САVI	r = 0,21, p = 0,235	r = -0,20, p = 0,261	r = 0,06, p = 0,691
ОХС	r = 0,28, p = 0,015	r = -0,24, p = 0,013	r = -0,24, p = 0,014
ТГ	r = 0,07, p = 0,645	r = -0,04, p = 0,719	r = -0,03, p = 0,775

Ни уровень САД, ни уровень ДАД не коррелировал с ТТГ, свТ3 и свТ4. СПВпл была достоверно ассоциирована с ТТГ. Взаимосвязи САVI с уровнем ТТГ и гормонов ЩЖ не было выявлено. ТГ также не коррелировал с уровнем ТТГ, свТ3 и свТ4. При этом ОХС демонстрировал статистически значимую обратную связь с уровнем свТ3 и свТ4, и прямую с ТТГ.

Оценка вклада гипотиреоза в повышение жесткости магистральных сосудов в общей группе (n = 116) проводилась с помощью однофакторного бинарного логистического анализа. Для этого СПВпл была разбита по медиане – меньше 13,5 м/с против 13,5м/с и более.

Однофакторный анализ полученных данных выявил значимое влияние на повышение жесткости артерий как субклинического, так и манифестного гипотиреоза (табл. 7).

**Таблица 7. Факторы, определяющие повышение СПВпл. Данные однофакторного анализа (n=116)**

	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>р</b>
Субклинический гипотиреоз (есть/нет)	2,66	1,12-6,34	<b>0,023</b>
Манифестный гипотиреоз (есть/нет)	3,22	1,10-9,36	<b>0,029</b>

Как известно, основными детерминантами СПВпл являются уровень АД и возраст пациента [Орлова Я.А., 2009]. При проведении поправок на САД и возраст наличие субклинического гипотиреоза увеличивало шанс повышения ригидности артерий в 3,47 раза (табл. 8), влияние манифестного гипотиреоза увеличивало ОШ до 5,46 (табл. 9).

**Таблица 8. Факторы, определяющие повышение СПВпл. Данные многофакторного анализа. Модель 1.**

	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>р</b>
Субклинический гипотиреоз (есть/нет)	3,47	1,15-10,49	<b>0,025</b>
Возраст, годы	1,14	1,04-1,25	0,006
САД, мм рт.ст.	1,10	1,04-1,14	<0,001

**Таблица 9. Факторы, определяющие повышение СПВпл. Данные многофакторного анализа. Модель 2.**

	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>р</b>

Манифестный гипотиреоз (есть/нет)	5,46	1,50-19,85	0,008
Возраст, годы	1,13	1,02-1,25	0,015
САД, мм рт.ст.	1,04	0,99-1,08	0,086

Множественный бинарный логистический анализ, включивший все медикаментозные средства, исходно получаемые пациентками, не выявил преимущественного влияния тех или иных лекарственных препаратов на уровень СПВпл в когорте обследованных нами больных (табл. 10). Вероятно, это связано с отсутствием в исследуемой группе пациенток, вообще не получавших терапии.

**Таблица 10. Влияние лекарственной терапии на СПВпл в исследуемой группе (n=116).**

	<b>ОШ</b>	<b>ДИ 95%</b>	<b>p</b>
ББ (есть/нет)	0,50	0,20-1,21	0,120
ИАПФ (есть/нет)	0,36	0,09-1,41	0,138
БКК (есть/нет)	1,52	0,60-3,85	0,370
Статины (есть/нет)	0,90	0,39-2,07	0,803

Таким образом, при сравнении уровней ТТГ и тиреоидных гормонов исходно у пациенток с манифестным гипотиреозом уровень ТТГ был самым высоким, а свТ4 и свТ3 – самыми низкими из трех групп. У пациенток с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ был выше, а свТ4 – ниже по сравнению с контрольной.

Оценка показателей липидного спектра выявила значимо более высокий уровень ОХС и ЛНП при манифестном гипотиреозе по сравнению с женщинами без нарушения функции ЩЖ. При этом субклинический гипотиреоз не приводил к значимому изменению липидного спектра в сравнении с контрольной группой.

При оценке состояния сосудистой стенки отмечено достоверное повышение СПВпл как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе по сравнению с женщинами в эутиреозе. Кроме того, однофакторный анализ выявил значимое влияние на повышение жесткости артерий и субклинического, и манифестного гипотиреоза. Более того, МГТ даже превосходил по значимости своего влияния уровень артериального давления.

### **3.3 Сравнительная характеристика пациенток с субклиническим гипотиреозом, рандомизированных в группу лечения препаратами левотироксина и группу контроля.**

При включении в исследование пациентки с СГТ были рандомизированы на две группы: заместительной терапии L-T4 и контрольную. Исходно основная и контрольная группы не отличались по возрасту, ИМТ и другим изучаемым параметрам ( $p > 0,05$ ). Базовая терапия антигипертензивными препаратами и статинами также была сопоставима в обеих группах (табл. 11).

**Таблица 11. Характеристика пациенток с СГТ при включении в исследование, (Me [НКв; ВКв])**

	<b>Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4</b>	<b>Субклинический гипотиреоз, без терапии</b>	<b>p</b>
Возраст, лет	65 [61,2; 70,5]	66,5 [62; 69,7]	0,993

ТТГ, мЕд/л	6,87 [5,73; 8,98]	5,75 [4,72; 7,69]	0,061
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [25,5; 32]	30,4 [26,4; 32,7]	0,864
САД, мм рт ст	136 [124,2; 146]	125 [118,5; 150]	0,562
ДАД, мм рт ст	81 [76,2; 85,7]	80 [74,7; 90,7]	0,733
СПВпл, м/с	15,0 [12,9; 15,9]	14,5 [12,5; 15,2]	0,272
ЛПИ	0,99 [0,94; 1,05]	1,05 [0,97; 1,08]	0,162
САVI	8,5 [7,5; 9,7]	9,2 [8,2; 9,8]	0,476
ОХС, ммоль/л	5,8 [5,28; 6,36]	5,96 [5,17; 6,32]	0,983
ЛВП, ммоль/л	1,03[0,90;1,17]	1,07[0,93;1,22]	0,992
ЛНП, ммоль/л	4,12[3,93;4,77]	4,42[3,83;4,99]	0,786
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,92; 1,6]	0,98 [0,9; 1,3]	0,382
<b>Лечение</b>			
ББ, n/%	18 (69,2%)	18 (69,2%)	0,764
ИАПФ, n/%	23 (88,4%)	21 (80,7%)	0,701
БКК, n/%	6 (23,0%)	10 (38,4%)	0,367
Статины, n/%	15 (57,7%)	12 (46,1%)	0,579
Диуретики, n/%	9 (34,6%)	5 (19,2%)	0,348

### **3.4 Динамика уровней ТТГ и тиреоидных гормонов в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на протяжении исследования**

Динамика уровня ТТГ и тиреоидных гормонов представлена в **таблице 12** и на **рисунках 6а, 6б**. Закономерно в группе пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной

терапии L-T4 отмечено статистически значимое снижение уровня ТТГ (манифестный гипотиреоз  $p < 0,02$ ; субклинический  $p = 0,01$ ) и повышение уровня свободного Т4 (манифестный гипотиреоз  $p < 0,02$ ; субклинический  $p < 0,02$ ).

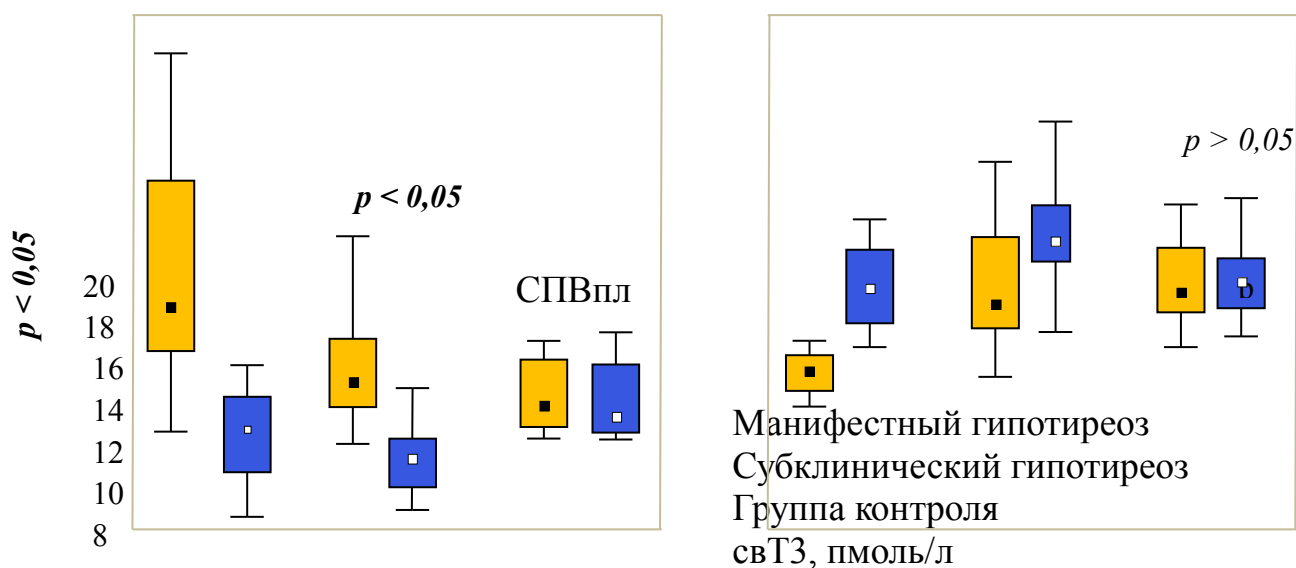
При повторном обследовании пациенток с СГТ, не получавших терапию L-T4, у 3 женщин отмечено восстановление эутиреоза (уровень ТТГ – в пределах нормальных значений). Известно, что нормализация функции ЩЖ при СГТ отмечается нередко, поэтому спонтанное восстановление функции ЩЖ в этой группе пациенток также было ожидаемым. Так, по данным Diez J.J. с соавт., при обследовании пациентов с восстановившимся эутиреозом, у 37,5% пациентов с субклиническим функция ЩЖ нормализовалась в течение 1 года наблюдения [Diez J.J., 2005]. Учитывая восстановление эутиреоза, эти пациентки не были включены в последующий анализ. У остальных пациенток с СГТ, не получавших L-T4, значимой динамики уровней ТТГ, свободного Т4 не было ( $p > 0,05$ ). Динамики уровня свободного Т3 ни в одной из групп пациенток не отмечено.

**Таблица 12. Изменения уровней ТТГ, тиреоидных гормонов в группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])**

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>p</i>
<b><i>ТТГ, мЕд/л</i></b>			
Манифестный гипотиреоз	11,15 [9,0; 19,8]	4,87 [2,58; 6,84]	<b><i>p &lt; 0,02</i></b>
СГТ, терапия L-T4	6,87 [5,73; 8,98]	3,6 [2,3; 4,2]	<b><i>p &lt; 0,01</i></b>
СГТ, без терапии	5,75 [4,72; 7,69]	5,24 [4,44; 7,0]	<i>p &gt; 0,05</i>
<b><i>Свободный Т4, пмоль/л</i></b>			
Манифестный	9,8 [8,87; 10,5]	13,6 [11,98; 15,45]	<b><i>p &lt; 0,02</i></b>

гипотиреоз			
СГТ, терапия L-T4	12,95 [11,8; 15,8]	15,9 [14,9; 17,4]	$p < 0,02$
СГТ, без терапии	13,3 [12,58; 15,36]	13,94 [12,75; 14,85]	$p > 0,05$
<b>Свободный Т3, пмоль/л</b>			
Манифестный гипотиреоз	3,72 [3,3; 4,2]	3,87 [3,62; 4,3]	$p > 0,05$
СГТ, терапия L-T4	3,85 [3,67; 4,2]	4,1 [3,8; 4,65]	$p > 0,05$
СГТ, без терапии	4,02 [3,52; 4,82]	3,97 [3,67; 4,79]	$p > 0,05$

$p < 0,05$



**Рис. 5.**  
Уровни  
ОХС и ТГ  
в группах  
пациенток  
исходно  
(Ме [НКв;  
ВКв])



### 3.5 Динамика артериального давления и показателей липидного спектра в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином.

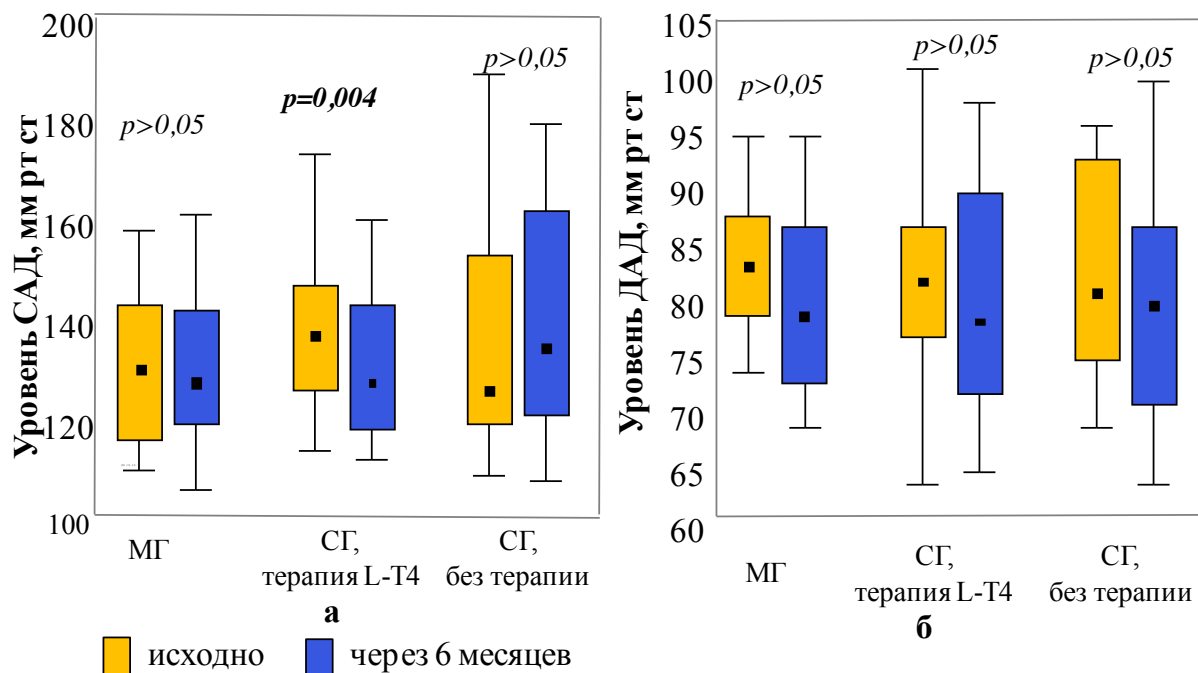
Динамика систолического и диастолического артериального давления на протяжении исследования представлена в **таблице 13** и на **рисунке 7**. В группе пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне достижения компенсации заболевания значимой динамики как САД, так и ДАД не было ( $p>0,05$ ). У пациенток с СГТ достижение эутиреоза привело к снижению САД ( $p=0,004$ ), причем коррекции гипотензивной терапии (согласно протоколу исследования) не проводилось.

**Таблица 13. Изменения уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группах пациенток на протяжении исследования, мм рт ст, (Me [НКв; ВКв])**

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>p</i>
<b><i>САД, мм рт ст</i></b>			
Манифестный гипотиреоз	129 [115,5; 142,5]	126 [116; 141]	$p>0,05$
СГТ, терапия L-T4	136 [124,2; 146]	126,5 [117,5; 141]	$p=0,004$
СГТ, без терапии	125 [118,5; 150]	133,5 [120,5; 158,2]	$p>0,05$
<b><i>ДАД, мм рт ст</i></b>			
Манифестный гипотиреоз	83 [78; 87,5]	78 [73; 85,5]	$p>0,05$
СГТ, терапия L-T4	81 [76,2; 85,7]	77,5 [71,7; 87,7]	$p>0,05$
СГТ, без терапии	80 [74,7; 90,7]	79 [71; 85,5]	$p>0,05$



**Рис. 7. Изменения систолического (а) и диастолического (б) АД на протяжении исследования, (Ме [НКв; ВКв])**



Следует отметить, что в группе пациенток как с манифестным, так и субклиническим гипотиреозом назначение заместительной терапии L-T4 привело к снижению ДАД, хотя динамика не была статистически значимой. У пациенток с СГТ, не получавших заместительной терапии тиреоидными гормонами, динамики САД и ДАД не было ( $p>0,05$ ).

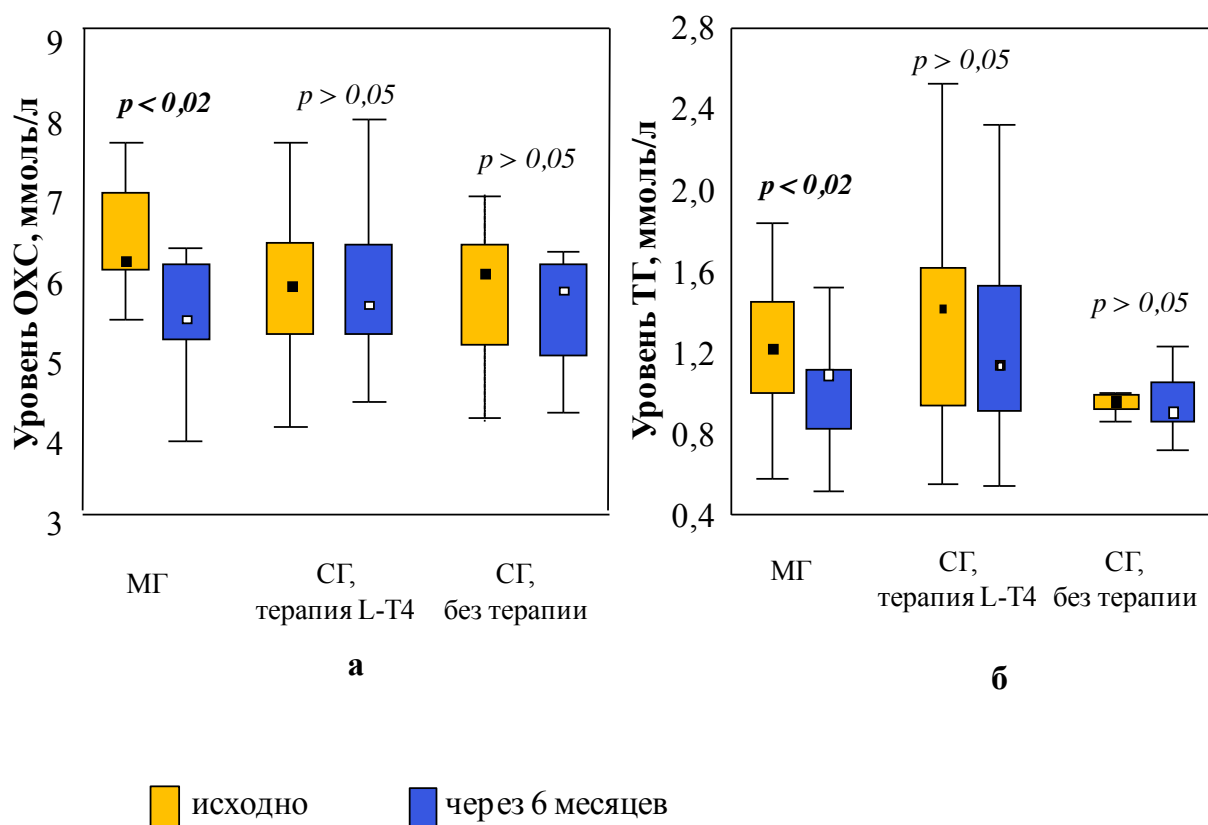
Динамика показателей липидного спектра у пациенток трех групп представлена в **таблице 14** и на **рисунках 8а, 8б**. Наиболее выраженной была динамика уровня ОХС и ТГ была у пациенток с манифестным гипотиреозом при назначении им L-T4 (ОХС  $p<0,02$ ; ТГ  $p<0,02$ ). В группе пациенток с СГТ на фоне достижения компенсации заболевания отмечалось некоторое снижение уровней ОХС и ТГ, однако эта динамика не была значимой ( $p>0,05$ ). И у пациенток с СГТ, не получавших заместительной терапии L-T4, динамики ОХС и ТГ не произошло ( $p>0,05$ ).

**Таблица 14. Изменения уровней ОХС и ТГ в группах пациенток на протяжении исследования, (Ме [НКв; ВКв])**

Группа	Исходно	Через 6 мес.	<i>P</i>
<b>Общий холестерин, ммоль/л</b>			
Манифестный гипотиреоз	6,12 [6,0; 6,96]	5,4 [5,17; 6,08]	<i>p</i> <0,02
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	5,8 [5,28; 6,36]	5,57 [5,2; 6,3]	<i>p</i> >0,05
Субклинический гипотиреоз, без терапии	5,96 [5,17; 6,32]	5,76 [5,21; 6,08]	<i>p</i> >0,05
<b>ЛВП, ммоль/л</b>			
Манифестный гипотиреоз	1,09[0,95;1,22]	1,11[0,94;1,23]	<i>p</i> >0,05
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	1,03[0,90;1,17]	1,00[0,89;1,14]	<i>p</i> >0,05
Субклинический гипотиреоз, без терапии	1,07[0,93;1,22]	1,04[0,92;1,19]	<i>p</i> >0,05
<b>ЛНП, ммоль/л</b>			
Манифестный гипотиреоз	4,63[4,57;4,90]	3,81[2,93;4,35]	<i>p</i> =0,46
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	4,12[3,93;4,77]	4,03[3,91;4,37]	<i>p</i> >0,05
Субклинический гипотиреоз, без терапии	4,42[3,83;4,99]	4,32[3,87;4,49]	<i>p</i> >0,05
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>			
Манифестный	1,2 [0,98; 1,43]	1,07 [0,8; 1,1]	<i>p</i> <0,02

гипотиреоз			
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	1,4 [0,92; 1,6]	1,12 [0,89; 1,51]	$p > 0,05$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	0,98 [0,9; 1,3]	0,89 [0,84; 1,04]	$p > 0,05$

**Рис. 8. Изменения уровней ОХС(а) и ТГ(б) в группах пациенток на протяжении исследования, ммоль/л, (Ме [НКв; ВКв])**



### 3.6 Динамика показателей состояния сосудистой стенки в группах пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином.

В проведенном исследовании мы также оценивали состояние показателей сосудистой стенки (табл. 15, рис. 9а, 9б, 9в). Надо отметить, что исходно

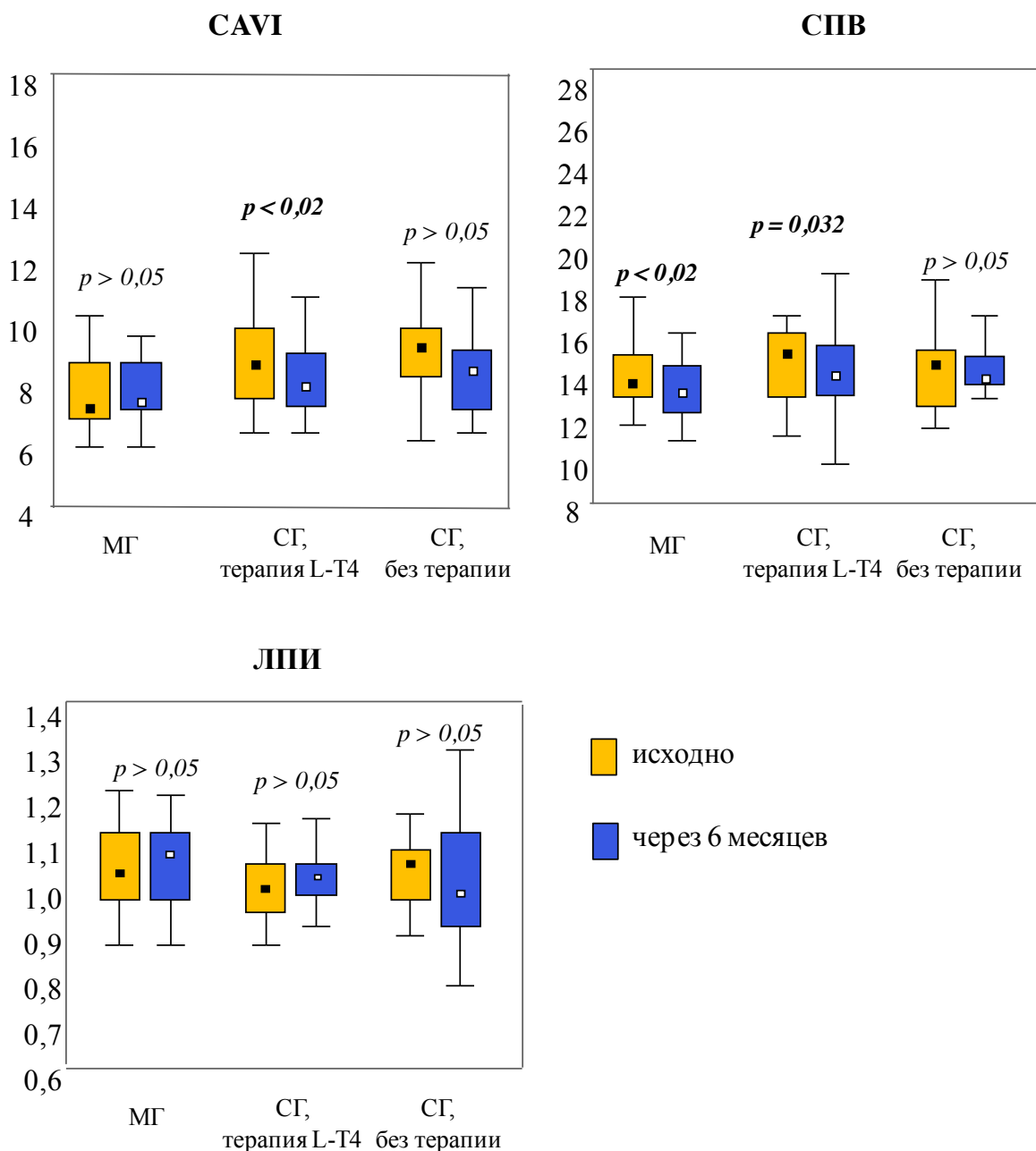
СПВпл во всех группах пациенток была повышена. У пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне достижения компенсации заболевания отмечено статистически значимое снижение показателя СПВпл ( $p < 0,02$ ). У пациенток с СГТ при назначении им заместительной терапии L-T4 также произошло значимое снижение СПВпл ( $p = 0,032$ ). Следует отметить, что в группе пациенток с СГТ компенсация гипотиреоза сопровождалась также значимым снижением уровня САVI ( $p < 0,02$ ). В группе пациенток с СГТ без терапии динамики показателей жесткости артерий – СПВпл и САVI не было ( $p > 0,05$ ). Динамики ЛПИ ни в одной из групп пациенток на протяжении исследования отмечено не было ( $p > 0,05$ ).

**Табл. 15. Изменения показателей состояния сосудистой стенки в группах пациенток на протяжении исследования, Ме [НКв; ВКв]**

<b>Группа</b>	<b>Исходно</b>	<b>Через 6 мес.</b>	<b>Отличия (W; p)</b>
<b><i>СПВпл, м/с</i></b>			
Манифестный гипотиреоз	13,75 [13; 14,9]	12,9 [12,2; 14,2]	$p < 0,02$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	15,0 [12,9; 15,9]	13,9 [13; 15,0]	$p = 0,032$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	14,5 [12,5; 15,2]	13,8 [13,5; 14,9]	$p > 0,05$
<b><i>ЛПИ</i></b>			
Манифестный гипотиреоз	1,03 [0,99; 1,11]	1,07 [0,97; 1,13]	$p > 0,05$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	0,99 [0,94; 1,05]	1,02 [0,98; 1,05]	$p > 0,05$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	1,05 [0,97; 1,08]	0,99 [0,92; 1,12]	$p > 0,05$

<b>CAVI</b>			
Манифестный гипотиреоз	7,2 [6,8; 8,55]	7,4 [7,15; 8,65]	$p > 0,05$
Субклинический гипотиреоз, терапия L-T4	8,5 [7,5; 9,7]	7,9 [7,25; 8,85]	$p < 0,02$
Субклинический гипотиреоз, без терапии	9,2 [8,2; 9,8]	8,4 [7,2; 9,07]	$p > 0,05$

**Рис. 9. Изменения показателей сосудистой стенки на протяжении исследования, (Me [НКв; ВКв])**



Таким образом, в группе пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии L-T4 отмечено статистически значимое снижение уровня ТТГ и повышение уровня свободного Т4.

При оценке показателей липидного спектра отмечена положительная динамика уровней ОХС, ЛНП и ТГ у пациенток с манифестным гипотиреозом при назначении им L-T4. У пациенток с СГТ достижение эутиреоза не привело к улучшению параметров липидного спектра, что явилось вполне ожидаемым результатом. Параметры липидного спектра достоверно превышали аналогичные показатели в контрольной группе только при манифестном ГТ и исходно коррелировали не только с уровнем ТТГ, но и с уровнем свободных фракций тиреоидных гормонов.

При оценке артериального давления на фоне лечения выраженной динамики не выявлено. По-видимому, это можно объяснить тем фактом, что все пациентки получали адекватную антигипертензивную терапию до включения в исследование и преимущественно имели уровень АД в пределах целевых значений. Только у пациенток с СГТ достижение эутиреоза привело к снижению САД.

И достижение эутиреоза при МГ и СГТ привело к улучшению СПВпл, а у пациенток с СГТ также к значимому снижению уровня САVI ( $p < 0,02$ ).

### **3.7 Динамика показателей качества жизни в группах пациенток с субклиническим гипотиреозом на протяжении исследования**

Медиана показателей КЖ пациенток с СГТ исходно колебалась от 25 (ролевое физическое функционирование) до 75 (социальное функционирование).

В дальнейшем, в группе пациенток СГТ, получавших заместительную терапию L-T4, отмечено статистически значимое улучшение по шкале физического функционирования ( $p < 0,024$ ), что отражает физический

компонент здоровья. Также отмечено некоторое, статистически незначимое, улучшение по шкалам психологического здоровья, боли и общего здоровья ( $p > 0,05$ ). В группе пациенток с СГТ, не получавших L-T4, значимой динамики ни по одной из шкал не было (табл. 16, рис.10).

**Таблица 16. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 в группе пациенток с СГТ, Me [НКв; ВКв]**

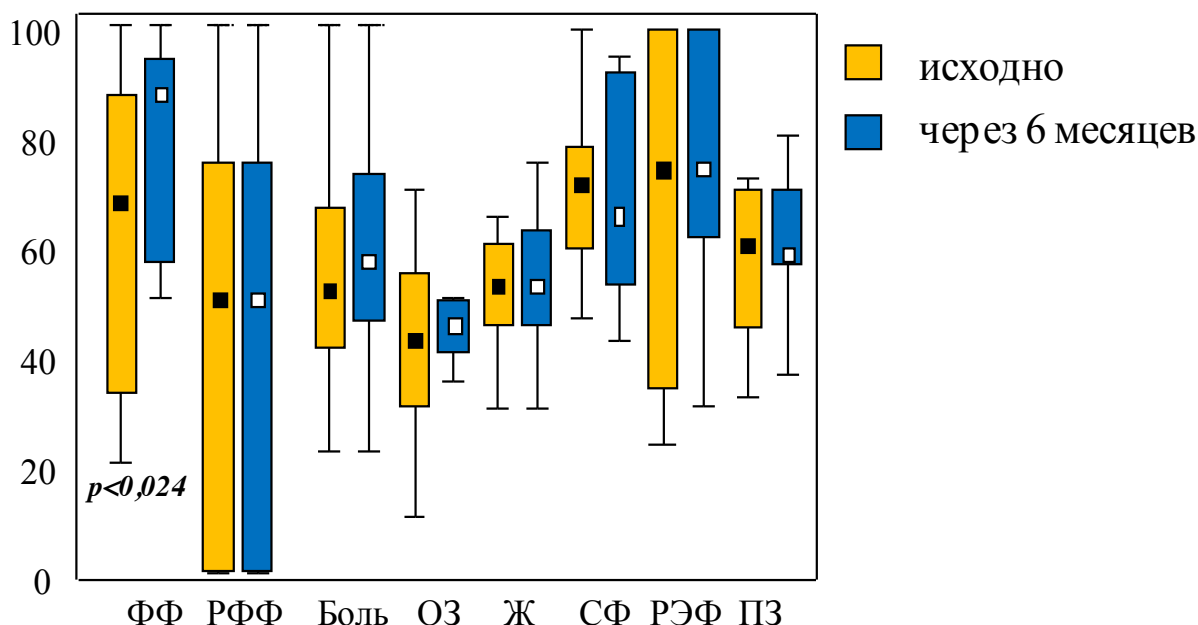
	<b>Исходно</b>	<b>Через 6 месяцев</b>	<b>Отличия (W; p)</b>
<b>СГТ, терапия L-T4</b>			
<i>Физическое функционирование</i>	67,5 [36,25; 86,25]	87,5 [57,5; 91,25]	-26; < 0,024
<i>Ролевое физическое функционирование</i>	50 [0; 75]	50 [0; 75]	1; > 0,05
<i>Боль</i>	51,5 [41; 64,5]	57 [48,5; 67,5]	- 11; > 0,05
<i>Общее здоровье</i>	42,5 [32,5; 55]	45 [42,5; 50]	- 10; > 0,05
<i>Жизнеспособность</i>	52,5 [45; 60]	52,5 [45; 61,25]	2; > 0,05
<i>Социальное функционирование</i>	75 [59,3;75]	62,5 [50; 75]	- 5; > 0,05
<i>Ролевое эмоциональное функционирование</i>	66,7 [25; 100]	66,7 [58; 100]	- 18; > 0,05
<i>Психологическое здоровье</i>	60 [43; 69]	58 [56; 69]	- 48; > 0,05

<b>СГТ, без лечения</b>			
<i>Физическое функционирование</i>	45 [27,5; 57,5]	45 [25; 57,5]	- 30; > 0,05
<i>Ролевое физическое функционирование</i>	25 [0; 75]	25 [0; 50]	15; > 0,05
<i>Боль</i>	41 [27; 57,5]	41 [32; 46,5]	8; > 0,05
<i>Общее здоровье</i>	35 [32,5; 47,5]	40 [35; 45]	- 6; > 0,05
<i>Жизнеспособность</i>	40 [25; 55]	40 [27,5; 57,5]	- 12; > 0,05
<i>Социальное функционирование</i>	50 [37,5; 71,8]	50 [37,5; 59,4]	8; > 0,05
<i>Ролевое эмоциональное функционирование</i>	33,3 [0; 83,3]	33,3 [16,7; 60,7]	- 1; > 0,05
<i>Психологическое здоровье</i>	44 [36; 56]	52 [38; 62]	- 3; > 0,05



**Рис. 10. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 в группе пациенток с СГТ, Ме [НКв; ВКв]**

**СГТ, терапия L-T4**



Таким образом, назначение заместительной терапии пациенткам в постменопаузе с СГТ сопровождалось улучшением по шкале физического функционирования ( $p < 0,024$ ), что отражает физический компонент качества жизни.

**3.8 Безопасность терапии левотироксином**

Известно, что терапия левотироксином может привести к возрастанию ЧСС, нарастанию симптомов стенокардии у пациентов с имеющейся кардиальной патологией.

В проведенном исследовании не было зарегистрировано ни одного случая серьезных нежелательных явлений на фоне терапии L-T4. 4 пациентки из группы манифестного гипотиреоза отметили субъективно появление сердцебиения в начале заместительной терапии L-T4, которое возникало только при физической нагрузке и купировалось

самостоятельно в покое. При контрольной ЭКГ этим пациенткам отрицательной динамики состояния миокарда, каких-либо нарушений ритма не зарегистрировано.

Также мы проанализировали ЧСС на протяжении исследования во всех группах пациенток. Статистически значимой динамики ни в одной из групп не отмечено (**таблица 17**).

Также 2 пациентки из группы СГТ (терапия L-T4) отметили появление чувства тревоги, которое купировалось самостоятельно через несколько дней приема препарата и не потребовало назначения дополнительных лекарственных средств или уменьшения дозы L-T4.

**Таблица 17. Изменения ЧСС в группах пациенток на протяжении исследования (Мед [НКв; ВКв])**

<b>Группа</b>	<b>Исходно</b>	<b>Через 6 мес.</b>	<b><i>p</i></b>
Манифестный гипотиреоз	60 [56; 70]	60 [56; 72]	<i>p</i> >0,05
СГТ, терапия L-T4	64 [60; 67]	63 [60; 68]	<i>p</i> >0,05
СГТ, без терапии	58 [53; 68]	62 [60; 68]	<i>p</i> >0,05

### 3.9 Клинические примеры

#### 3.9.1 Пациентка с субклиническим гипотиреозом

Пациентка В, 61 год.

Из анамнеза: Повышение артериального давления на протяжении 9 лет (максимально до 160/100 мм рт ст). Проводимая терапия: бета-адреноблокаторы (бисопролол 2,5 мг 1 раз в день), комбинированный гипотензивный препарат (лозартан калия 50мг+гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в день).

Сопутствующие заболевания: нет.

Семейный анамнез: у матери пациентки АГ с 50-летнего возраста.

Образ жизни: малоподвижный, диету не соблюдает.

Вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Наблюдается у кардиолога, при проведении планового обследования отметила появление общей слабости, снижения работоспособности. По результатам обследования выявлено: ТТГ – 6,2 мЕд/л (0,17-4,0), свТ4 – 16,2 пмоль/л (12 – 22). Пациентка проконсультирована эндокринологом, рекомендовано повторная оценка функции ЩЖ через 3-6 месяцев.

**При повторном обследовании через 5 месяцев:** ТТГ – 5,3 мЕд/л (0,17-4,0), свТ4 – 15,4 пмоль/л (12 – 22), свТ3 – 3,92 пмоль/л (2,3 – 6,3), АТ-ТПО – 94 (<5,6).

Показатели биохимического анализа крови: ОХС 5,55 ммоль/л, ТГ 0,92 ммоль/л, глюкоза крови натощак 4,2 ммоль/л.

Данные объемной сфигмографии: СПВпл – 16,7 мс, ЛПИ – 1,05, САVI – 8,5.

**Объективно:** рост 160 см, вес 58 кг, ИМТ – 22,8 кг/м<sup>2</sup>. АД 138/89 мм рт ст. ЧСС=66 ударов в минуту.

Диагностирован субклинический гипотиреоз, назначена заместительная терапия левотироксином (L-T4) в дозе 25 мкг утром, за 30 мин до еды.

На фоне приема L-T4 через 8 недель уровень ТТГ – 3,5 мЕд/л (0,17-4,0), рекомендовано продолжить прием препарата в прежней дозе.

**При обследовании через 6 месяцев после начала заместительной терапии:** ТТГ – 2,77 мЕд/л (0,17-4,0), свТ4 – 15,3 пмоль/л (12 – 22), свТ3 – 3,6 пмоль/л.

Показатели биохимического анализа крови: ОХС 6,2 ммоль/л, ТГ 0,85 ммоль/л, глюкоза крови натощак 4,32 ммоль/л.

Данные объемной сфигмографии: СПВпл – 15,8 мс, ЛПИ – 1,04, САVI – 6,2.

АД 132/85 мм рт ст. ЧСС=68 ударов в минуту.

Сопутствующая терапия: прежняя.

### 3.9.2 Пациентка с манифестным гипотиреозом

Пациентка П, 54 года.

Из анамнеза: Повышение артериального давления на протяжении 5 лет (максимально до 150/90 мм рт ст). Проводимая терапия: бета-адреноблокаторы (бисопролол 5 мг 1 раз в день), ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин 10 мг 1 раз в день).

Сопутствующие заболевания: нет.

Семейный анамнез: у отца, сестры пациентки АГ.

Образ жизни: подвижный, соблюдает диету с ограничением жиров, достаточным потреблением овощей и фруктов.

Вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем отрицает.

Наблюдается у кардиолога, при проведении планового обследования в связи с имеющейся дислипидемией, определен уровень ТТГ, свТ4. По результатам обследования выявлено: ТТГ – 20,3 мЕд/л (0,17-4,0), свТ4 – 9,6 пмоль/л (12 – 22), свТ3 – 3,4 пмоль/л (2,3 – 6,3), АТ-ТПО – > 500 (<5,6).

Показатели биохимического анализа крови: ОХС 6,0 ммоль/л, ТГ 0,56 ммоль/л, глюкоза крови натощак 4,7 ммоль/л.

Данные объемной сфигмографии: СПВпл – 14,1 мс, ЛПИ – 1,02, САVI – 7,1.

**Объективно:** рост 165 см, вес 56 кг, ИМТ – 18,6 кг/м<sup>2</sup>. АД 116/82 мм рт ст. ЧСС=68 ударов в минуту.

Пациентка проконсультирована эндокринологом, диагностирован первичный манифестный гипотиреоз. Назначен L-тироксин в дозе 75 мкг (1 табл утром натощак).

На фоне приема L-T4 через 8 недель уровень ТТГ – 4,3 мЕд/л (0,17-4,0), рекомендовано продолжить прием препарата в прежней дозе.

**При обследовании через 6 месяцев после начала заместительной терапии:** ТТГ – 1,84 мЕд/л (0,17-4,0), свТ4 – 17,0 пмоль/л (12 – 22).

Показатели биохимического анализа крови: ОХС 6,1 ммоль/л, ТГ 0,55 ммоль/л, глюкоза крови натощак 4,5 ммоль/л.

Данные объемной сфигмографии: СПВпл – 12,3 мс, ЛПИ – 1,0, САVI – 7,2.

АД 110/84 мм рт ст. ЧСС=66 ударов в минуту.

Сопутствующая терапия: прежняя.

## Глава 4. Обсуждение.

Многочисленные исследования последних десятилетий подтверждают связь между функцией ЩЖ и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гипотиреоз, преимущественно субклинический, является наиболее частым вариантом нарушения функции ЩЖ. У женщин он встречается почти в два раза чаще, распространенность его увеличивается с возрастом. Так, по данным разных авторов, встречаемость гипотиреоза в отдельных возрастных группах может достигать 15-20%. Наиболее характерными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при манифестном гипотиреозе помимо диастолической дисфункции левого желудочка, нарушений функции эндотелия, дислипотеидемии, является повышение жесткости артерий [Lekakis J, 1997, Nagasaki T, 2005, Hernández-Mijares A, 2012, Nanchen D, 2012, La Vignera S, 2012]. Влияние субклинического гипотиреоза на структуру и функцию магистральных сосудов малоизученно. Повышение жесткости магистральных артерий у больных с АГ трактуется как поражение органа-мишени и сопряжено с повышением риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [Boutouyrie P., 2002, Laurent S., 2001]. Целый ряд работ по изучению состояния сердечно-сосудистой системы у больных гипотиреозом также выявил негативное влияние снижения функции щитовидной железы на факторы риска и поражение органов-мишеней [Nagasaki T, 2005, Adrees M, 2009, Rotondi M, 2010]. У женщин в постменопаузе эти состояния достаточно часто сочетаются и могут оказывать синергичное отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему. В представляемое исследование были включены 76 пациенток в постменопаузе с гипотиреозом: 24 – с манифестным, 52 – с субклиническим и АГ I-II ст. В контрольную группу вошли 40 женщин с АГ I-II ст. в постменопаузе без нарушения функции щитовидной железы. Все пациентки наблюдались в Научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии

им.А.Л.Мясникова по поводу АГ. При включении в исследование длительность АГ была не менее 3 лет. До включения в исследование всем пациенткам была подобрана адекватная гипотензивная терапия. Гипотиреоз был выявлен у них в результате рутинного обследования.

Возможными механизмами влияния уровня тиреоидных гормонов на артериальное давления при гипотиреозе могут быть изменения концентрации циркулирующих катехоламинов плазмы, плотности их рецепторов и вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [Fletcher AK, 1998], что реализуется в повышении общего периферического сосудистого сопротивления. В связи с этим считается, что для ГТ характерна АГ с преимущественным повышением диастолического АД. Тем не менее, в ряде проведенных ранее исследований получены противоречивые данные относительно связи ТТГ и гормонов ЩЖ с уровнем АД [Walsh J, 2006, Asvold BO,2007]. Существует точка зрения, согласно которой повышение АД вследствие гипотиреоза находится в зависимости от длительности заболевания: АГ развивается при длительном гипотиреоидном анамнезе, в то время как кратковременный недостаток тиреоидных гормонов ведет к снижению АД [Brown RT, 1989]. В нашей работе различий по уровню АД между пациентками с ГТ и контрольной группой не было. Проведенный корреляционный анализ не показал достоверной связи между показателями АД и ТТГ, свТ3 и свТ4. Однако необходимо иметь в виду, что все наши пациентки в течение длительного времени страдали АГ и находились на лечении антигипертензивными препаратами.

Закономерно, исходно уровень ТТГ был значимо выше в группе пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), а также выше в группе с манифестным гипотиреозом по сравнению с субклиническим ( $p < 0,05$ ) У пациенток с манифестным гипотиреозом уровни свТ4 и свТ3 были самыми низкими из



трех групп, а у женщин с СГТ уровень свТ4 был ниже по сравнению с контрольной группой.

Анализ показателей липидного спектра выявил достоверно более высокий уровень ОХС у пациенток с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Отличий между контрольной группой и субклиническим, а также между субклиническим и манифестным гипотиреозом не было. Уровни ТГ были сопоставимы между всеми тремя группами. Ассоциация ГТ с липидным спектром изучалась в целом ряде эпидемиологических исследований, показавших противоречивые результаты. В Викингемском исследовании [Tunbridge D.C., 1977] не было выявлено связи субклинического снижения функции ЩЖ с уровнем ОХС и ЛПНП. В исследовании NHANES III пациенты с СГТ (ТТГ= 6,7–14,9 мМЕ/л) имели более высокий уровень ОХС, при отсутствии досовременных различий от контрольной группы по уровню ЛПНП и ЛПВП [Hueston, 2004]. Bindels A.J. и соавт. показали, что у лиц средней возрастной группы повышение ТТГ на 1 мМЕ/л связано с увеличением ОХС на 3,5 мг/дл для женщин и на 6,2 мг/дл для мужчин [Bindels A.J., 1999]. В Мексиканском исследовании уровни липидов также были ассоциированы с уровнем ТТГ [Lindeman, 1999].

В нашем исследовании уровень ОХС прямо коррелировал с уровнем ТТГ. Обратная корреляционная связь выявлена между уровнями ОХС и свТ3 и свТ4. Подобные данные были получены и в других работах [Wang SY, 2012, ]. Достоверная связь ОХС не только с уровнем ТТГ, но и с уровнем гормонов ЩЖ может объяснить тот факт, что повышение этого показателя в нашей работе выявлялось только в группе манифестного гипотиреоза. Повышение уровня ОХС и ЛПНП на фоне гипотиреоза (существенно более выраженное при манифестном гипотиреозе) и их значимое снижение после назначения заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов было продемонстрировано в исследовании Ito M. и соавт. [Ito M., 2007].

Согласно результатам ранее проведенных работ, не только манифестный, но и субклинический гипотиреоз может сопровождаться увеличением жесткости артерий по сравнению со здоровыми людьми [Obuobie K, 2002, Dagne AG, 2005, Nagasaki T, 2003]. Скорость распространения пульсовой волны является показателем артериальной жесткости и маркером кардиоваскулярного риска. СПВ на плече-лодыжечном сегменте характеризует жесткость артерий эластического и смешанного типов и является независимым предиктором системного поражения артерий. При оценке показателей состояния сосудистой стенки в нашем исследовании был выявлен достоверно более высокий уровень СПВпл у пациенток с субклиническим и манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой, хотя группы не отличались по уровню достигнутого АД и получаемой антигипертензивной терапии. Нарушение эластических свойств сосудистой стенки может инициироваться «тканевым дефицитом» тиреоидных гормонов. Однако в нашей когорте параметры артериальной жесткости не коррелировали с уровнем свТ4 и свТ3. При этом СПВпл была достоверно ассоциирована с ТТГ ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,010$ ). Известно, что рецепторы к ТТГ имеются в артериальной стенке и могут влиять на тонус гладкомышечных клеток сосудов [Ojamaa K, 1996]. Другими механизмами, через которые может быть опосредовано воздействие ТТГ на прогрессирование ригидности артерий, являются нарушение функции эндотелия и провоспалительные реакции. Dardano A. и соавт. показали, что острое системное повышение уровня ТТГ вызывало значительное ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации артерий [Dardano A, 2007]. В работе Tian L и соавт. повышение ригидности сонных артерий строго коррелировало с уровнем высокочувствительного СРБ и ТТГ у пациентов с субклиническим гипотиреозом [Tian L, 2010].

Также мы оценивали у пациенток индекс САVI и ЛПИ. Известно, что не только снижение ЛПИ  $\leq 0,9$ , являющееся результатом стенозирующих

процессов в сосудах нижних конечностей, ассоциировано с увеличением риска развития ССО, но о неблагоприятном прогнозе свидетельствует и повышение этого показателя более 1,4 [Pogozva A.H., 2011, Murphy T.P., 2012, Fowkes FG, 2008]. В исследовании Mazzeffi M.A. и соавт. было выявлено, что женщины, страдающие гипотиреозом, имеют достоверно более высокие цифры ЛПИ, чем пациентки с сохраненной функцией щитовидной железы [Mazzeffi M.A., 2010]. Считается, что причиной повышения ЛПИ может быть неатерогенная кальцификация средней оболочки сосудов - атеросклероз [Fowkes FG, 2008]. Однако в когорте обследованных нами пациенток достоверных отличий по уровню ЛПИ между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Достоверной связи САVI с уровнем ТТГ и гормонов ЩЖ в нашей когорте выявлено не было. Этот параметр характеризует состояние эластичности магистральных сосудов независимо от уровня растягивающего давления [Kubozono T., 2007]. У пациентов с АГ повышение САVI ассоциировано с развитием каротидного атеросклероза [Okura T., 2007]. Однако работ, оценивающих САVI у пациентов с СГТ, не опубликовано.

При оценке вклада гипотиреоза в повышение жесткости магистральных сосудов СПВпл была разбита по медиане – меньше 13,5 м/с против 13,5 м/с и более. Однофакторный анализ полученных данных выявил, что наличие и субклинического, и манифестного гипотиреоза увеличивало шанс повышения ригидности артерий у женщин в постменопаузе. При проведении поправок на уровень артериального давления и возраст, основные детерминанты СПВ, наличие субклинического гипотиреоза увеличивало шанс повышения ригидности артерий в 3,47 раза (95% ДИ 1,15-10,49,  $p = 0,025$ ), манифестного гипотиреоза - в 5,46 (95% ДИ 1,50-19,85,  $p = 0,008$ ).

Подобные данные были получены и в ряде других исследований [Obuobie K, 2002, Nagasaki T, 2003]. Например, в работе Dagne A.G. и соавт. показатели СПВ были выше в группе СГТ, чем в контрольной группе без патологии щитовидной железы [Dagne AG, 2005]. Однако вклад нарушения функции ЩЖ в повышение артериальной ригидности на фоне длительно существующей АГ ранее не оценивался.

Таким образом, пациентки с гипотиреозом в сочетании с АГ демонстрируют значимое повышение уровня холестерина крови и артериальной жесткости в сравнении с их ровесницами, страдающими АГ, без нарушения функции ЩЖ. Повышение уровня липидов, при этом, статистически значимо выражены только у пациенток с манифестным гипотиреозом, а СПВпл возрастает в равной степени как при манифестном, так и при субклиническом гипотиреозе. Повышение ригидности артерий у больных с АГ ассоциировано с ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Возможно, что именно дополнительное повышение СПВпл может стать аргументом для назначения заместительной терапии субклинического гипотиреоза левотироксином у этой категории больных.

Необходимость назначения заместительной терапии левотироксином больным с манифестным гипотиреозом не вызывает сомнений. В то время как лечение левотироксином больных с субклиническим гипотиреозом является предметом дискуссии [Дедов И.И., 2003]. Большинство авторов в настоящее время сходятся во мнении, что решение вопроса о назначении заместительной терапии левотироксином должно решаться в каждом конкретном случае с учетом наличия сопутствующей патологии и факторов сердечно-сосудистого риска. Многими исследователями высказывается мнение о наличии индивидуальной чувствительности к гормонам щитовидной железы, т.е. у части пациентов формально нормальный

уровень свТ4 и свТ3, воспринимается тканями как недостаточный, что приводит к стимуляции выработки ТТГ [Biondi B., 2008].

Во второй части работы мы оценивали влияние заместительной терапии L-T4 на состояние сосудистой стенки и отдельные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и АГ. В исследование были включены пациентки с манифестным и с субклиническим гипотиреозом; исходно группа была достаточно однородной – только женщины с АГ в постменопаузе. При включении пациентки с СГТ были рандомизированы на две группы: заместительной терапии L-T4 и контрольную. Исходно основная и контрольная группы не отличались по возрасту, ИМТ, уровням САД и ДАД, ОХС и ТГ, а также показателям состояния сосудистой стенки ( $p > 0,05$ ).

Закономерно в группе пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом на фоне заместительной терапии L-T4 отмечено статистически значимое снижение уровня ТТГ и повышение уровня свободного Т4. У пациенток с СГТ, не получавших L-T4, значимой динамики уровней ТТГ, свободного Т4 не было ( $p > 0,05$ ). Динамики уровня свободного Т3 ни в одной из групп пациенток не отмечено. Компенсация дефицита тиреоидных гормонов была достигнута у большинства пациенток с МГ и СГТ, получающих заместительную терапию L-T4.

Хорошо известно, что развитие манифестного гипотиреоза приводит к развитию атерогенных дислипидемий, что особенно актуально у пациентов среднего и старшего возраста при наличии дополнительных кардиоваскулярных факторов риска. Вместе с тем, назначение терапии L-T4 приводит в большинстве случаев к улучшению параметров липидного спектра.

Однако, до настоящего времени проводились единичные рандомизированные исследования, в которых оценивался эффект терапии L-

T4 у пациентов с СГТ на отдельные факторы кардиоваскулярного риска. В том числе, в ряде работ изучали динамику показателей липидного спектра, однако полученные результаты довольно противоречивы: по данным одних авторов достижение эутиреоза при СГТ не приводит к улучшению липидного спектра [Kong WM, 2002, Nystrom E, 1988, Jaeschke R, 1996], по мнению других – отмечается улучшение параметров обмена липидов [Monzani F, 2004, Caraccio N, 2002, Meier C., 2001, Razvi S., 2007]. В 2000 году были опубликованы результаты мета-анализа, проведенного Danese M. с соавт., в котором авторы сделали вывод о том, что назначение препаратов L-T4 пациентам с СГТ сопровождается снижением уровня ОХС и ЛНП. Указанная динамика была более выраженной при исходно более высоких значениях ОХС. Вместе с тем, назначение ЗТ тиреоидными гормонами при СГТ практически не оказывает влияния на уровень ТГ и ЛПВП [Danese M., 2000].

Сходные результаты были получены и в нашей работе: наиболее выраженной была динамика уровня ОХС и ТГ была у пациенток с манифестным гипотиреозом при назначении им L-T4 (ОХС  $p < 0,02$ ; ТГ  $p < 0,02$ ). В группе пациенток с СГТ на фоне достижения компенсации заболевания отмечалось некоторое снижение уровней ОХС и ТГ, однако эта динамика не была значимой ( $p > 0,05$ ). И у пациенток с СГТ, не получавших заместительной терапии L-T4, динамики ОХС и ТГ не произошло.

В проведенном нами исследовании у пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне достижения компенсации заболевания значимой динамики как САД, так и ДАД не было. У пациенток с СГТ достижение эутиреоза привело к снижению САД, причем коррекции гипотензивной терапии не проводилось ( $p = 0,004$ ). Достоверной динамики ДАД ни при достижении компенсации МГ, ни при компенсации СГТ, не отмечено. У пациенток с СГТ, не получавших заместительной терапии тиреоидными

гормонами, динамики как САД, так и ДАД, не было. Считается, что обычно ГТ ассоциирован с повышением ДАД. При этом ГЗТ L-4 в целом ряде исследований приводила к снижению не только ДАД, но и САД [Fletcher AK, 1998].

В проведенном исследовании мы также оценивали состояние показателей сосудистой стенки. Исходно СПВпл во всех группах пациенток была повышена, и у пациенток как с манифестным, так и с субклиническим гипотиреозом компенсация заболевания сопровождалась значимым снижением СПВпл. Кроме того, у пациенток с СГТ компенсация гипотиреоза сопровождалась также значимым снижением уровня САVI. В группе пациенток с СГТ без терапии динамики показателей жесткости артерий – СПВпл и САVI не было. Динамики ЛПИ ни в одной из групп пациенток на протяжении исследования отмечено не было.

Жесткость магистральных артерий рассматривается многими авторами как маркер системного сосудистого ремоделирования [Hirai T, 1989, van Popele NM, 2001, Илюхин, 2005]. В ряде работ [R. Imanishi, 2004, Fukuda D, 2006] демонстрируется связь СПВпл с количеством и степенью стенозирования коронарных сосудов в популяции. В работе Izuhara M и соавт. не только СПВпл ( $p=0,014$ ), но и САVI ( $p<0,001$ ) были достоверно связаны с тяжестью атеросклероза. Многофакторный логистический анализ показал, что САVI был независимым предиктором ( $p=0,034$ ) мультифокального поражения сосудов [Izuhara M, 2008]. Кроме того, изменения эластичности стенки магистральных сосудов имеют собственное значение в патофизиологии ССЗ. Нарушение демпфирующих свойств артерий способствует увеличению постнагрузки на ЛЖ и снижению перфузии миокарда, приводя к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. В больших популяционных исследованиях было показано, что повышение жесткости крупных артерий у пациентов с АГ

является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности .

Однако сама по себе ассоциация повышения артериальной ригидности с неблагоприятным прогнозом еще не означает, что снижение жесткости автоматически приведет к снижению риска развития ССО. Первым показали, что снижение СПВ приводит к улучшению выживаемости Guerin A.P. и соавт. [*Guerin AP, 2001*]. 150 пациентам с ХПН назначалась антигипертензивная терапия различными препаратами. СПВ измерялась исходно и по достижению целевого уровня АД (в среднем через 8 недель). По окончании 10-летнего срока наблюдения смертность среди пациентов у которых СПВ не менялась или возростала составила 70%, а в группе с отрицательной дельтой СПВ - 26%. Обращает на себя внимание, что в группе выживших жесткость снижалась параллельно снижению АД, в группе умерших уменьшение среднего АД не сопровождалось улучшением эластических свойств артерий.

Распространенность СГТ достаточно высока, однако до настоящего времени нет единой стратегии ведения таких пациентов. Основной вопрос – целесообразность назначения заместительной терапии при СГТ пациентам старшего возраста - вызывает дискуссии. В отношении развития ССЗ или смертности от них на фоне заместительной терапии L-T4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не проводилось.

Согласованное улучшение показателей, отражающих состояние сосудистой стенки, позволяет говорить об обратном развитии поражения "органа-мишени" на фоне длительной терапии L-тироксина. Близкие данные были получены и в других работах [*Hamano K, 2005, Owen PJ, 2006*]. Nagasaki T и соавт. считают, что уменьшение артериальной



ригидности на фоне терапии L-T4 было связано с его влиянием на процессы системного воспаления [Nagasaki T, 2007].

В Рекомендациях ETA 2013 года основанием для назначения заместительной терапии левотироксином пациентам с СГТ и ТТГ в диапазоне от 4.0 до 10 мЕд/л является наличие симптомов гипотиреоза, а отсутствие клинического улучшения через 6 месяцев лечения предполагает отмену L-4 [Pearce S, 2013]. Большинство жалоб при СГТ являются неспецифическими. Поэтому для стандартизации результатов большинство исследователей пользуются опросниками качества жизни. В нашей работе мы использовали в этих целях SF-36, валидация которого проведена на различных популяциях [Ware J.E., 1992]. Назначение заместительной терапии пациенткам в постменопаузе с СГТ сопровождалось увеличением количества баллов по шкале физического функционирования ( $p < 0,024$ ), что отражает улучшение физического компонента качества жизни.

Статистически значимое повышение качества жизни и улучшение эластических свойств сосудистой стенки, суррогатного маркера сердечно-сосудистого прогноза, на фоне лечения левотироксином может служить дополнительным основанием для назначения гормональной заместительной терапии пациенткам, у которых СГТ сочетается с АГ.

## **Выводы:**

1. У пациенток с манифестным и субклиническим гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертонией скорость пульсовой волны на плечелодыжечном сегменте была выше ( $p < 0,05$ ), чем у женщин в эутиреозе. Значимых различий уровня лодыжечно-плечевого индекса и кардио-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) между пациентками с нарушенной и нормальной функцией щитовидной железы выявлено не было.
2. Уровень тиреотропного гормона был достоверно ассоциирован с уровнем общего холестерина крови ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,015$ ) и со скоростью пульсовой волны ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,010$ ) у пациенток с артериальной гипертонией. При этом, наличие субклинического гипотиреоза увеличивало шанс повышения жесткости артерий в 3,47 раза ( $p = 0,025$ ), а манифестного гипотиреоза в 5,46 ( $p = 0,008$ ) после введения поправок на основные детерминанты артериальной жесткости - уровень артериального давления и возраст.
3. Достоверное снижение уровня ТТГ ( $p < 0,01$ ) и повышение свТ4 ( $p < 0,02$ ) на фоне заместительной терапии левотироксином привело к снижению систолического артериального давления ( $p = 0,004$ ) и жесткости магистральных артерий у пациенток с субклиническим гипотиреозом и артериальной гипертонией. Скорость пульсовой волны ( $p < 0,05$ ) и кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) ( $p < 0,02$ ) достоверно снизились через 6 месяцев лечения.
4. Достижение эутиреоза у пациенток с манифестным гипотиреозом на фоне заместительной терапии левотироксином привело к достоверному снижению скорости пульсовой волны ( $p < 0,02$ ), уровня общего холестерина ( $p < 0,05$ ), липопротеидов низкой плотности ( $p < 0,05$ ) и триглицеридов крови ( $p < 0,05$ ). Динамики артериального давления в этой группе пациенток выявлено не было.

5. Назначение левотироксина привело к достоверному улучшению качества жизни пациенток с СГТ в сочетании с артериальной гипертензией ( $p < 0,05$ ) при минимальном количестве нежелательных явлений.

### **Практические рекомендации:**

1. Повышение показателей жесткости магистральных сосудов на фоне достижения целевого артериального давления требует проведения оценки функции щитовидной железы у пациенток с артериальной гипертонией в постменопаузе.

2. Выявление повышения жесткости магистральных артерий у пациенток с СГТ (ТТГ  $\leq 10$  мЕд/л) в сочетании с артериальной гипертонией должно стать основанием для назначения заместительной терапии левотироксином.

## Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. Проблемы эндокринологии 2003;49(6):50.
2. Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Илюхина М.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны у больных коронарным атеросклерозом. Кардиология №6, 2005. с.42.
3. Трошина Е.А. «Недодиагностика» гипотиреоза. Ориентация на терапевтов» Поликлиника. 2012, №5. с.11-13
4. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и соавт. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. Функциональная диагностика, 2004, №1:33-39.
5. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. –М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176
6. Непомнящих Л.М. , Лушникова ЕЛ , Поляков Л.П. и др. Структурные изменения в миокарде и липидного спектра сыворотки при экспериментальной гиперхолестеринемии и гипотиреозе . Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013 август; 155 (5) :692-6
7. Рогоза А.Н. Роль и возможности лодыжечно–плечевого индекса систолического давления при профилактических обследованиях. РМЖ. Кардиология. 2011.№4:173-179
8. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и соавт. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. Издательский дом «Атмосфера». Москва-2008.

9. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010
10. «Эндокринология. Национальное руководство» под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва, «ГЭОТАР-Медиа» 2008.
11. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(2):298-303.
12. American Academy of Pediatrics. Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association. Brown RS, Public Health Committee. Lawson Wilkins, Pediatric Endocrine Society. Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CL, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117:2290–2303.
13. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008;29(7):932-40
14. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis, JAMA. 2008;300(2):197–208
15. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Association between blood pressure and serum TSH concentration within the reference range: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):841-5.
16. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid functions and serum lipids in older women: a population-based study. Am J Med. 1998 Jun;104(6):546-51.
17. Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Reining G. Increase by triiodothyronine of endothelin-1, fibroectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells. The Journal of Endocrinology. 1997;154:231-9.

18. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J et al. 1969 Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 38:255–266.
19. Bindels A.J., R.G. Westendorp, M. Frolich et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin. Endocrinol.* 1999. Vol. 50. .217- 220.
20. Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. // *Endocrine Reviews* 2008; 29(1):76–131.
21. Biondi B, Klein I Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004, 24:1–13.
22. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2064–2067.
23. Boekholdt MS, Titan SM, Wiersinga WM. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;21:6–9.
24. Boutouyrie P., Tropeano AI, Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
25. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003, 91:1327–1330.
26. Brown RT, Laksmanan MC, Baucom CE, Polinsky RL. Changes in blood pressure and plasma noradrenaline in short-term hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30 (6): 635–8.
27. Cabral M.D., Teixeira P., Leite S. et al. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female

- patients with mild subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011 August; 66(8): 1321-1327
28. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 526–534.
29. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC 1997 Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med* 12:544–550.
30. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2438–2444.
31. Caraccio N, Ferranini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:1533–1538.
32. Correia N, Mullally S, Cooke G et al 2009 Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3789–3797.
33. Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–54.
34. Cooper DS, Halpern R, Wood LC et al. Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984, 101:18–24.
35. Dagher AG, Lekakis JP, Papaioannou TG et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2005, 103:1–6.
36. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2993–3001.
37. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens* 2003, 513–520.



38. Dardano A, Monzani F. Recombinant human TSH acutely impairs endothelium-dependent vasodilation. *Eur J Endocrinol.* 2007 Sep;157(3):367
39. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000, 13:832–840.
40. Dietrich JB, Kuchler-Bopp S, Boutillier S. Expression of thyroid hormone receptors alpha and beta-1 messengers RNA in human endothelial cells. The T3 hormone stimulates the synthesis of the messenger RNA of the intercellular adhesion molecule-1. *Cellular and Molecular Biology.* 1997;43:1205-12.
41. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism.// *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jul;90(7):4124-7.
42. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002, 12:287–293.
43. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, Schifter S, Mehesen J. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002, 12:319–324
44. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 79–82.
45. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I. et al. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197–208.
46. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2006 Jun;92(6):759-62.

47. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
48. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, et al. 1958 A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 9:502-510.
49. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001, 20;103(7):987-92.
50. Hamano K, Inoue M. Increased risk for atherosclerosis estimated by pulse wave velocity in hypothyroidism and its reversal with appropriate thyroxine treatment. *Endocr J.* 2005 Feb;52(1):95-101.
51. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000, 132:270–278.
52. Hernández-Mijares A, Jover A, Bellod L et al. Relation between lipoprotein subfractions and TSH levels in the cardiovascular risk among women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Oct 8. doi: 10.1111/cen.12064.
53. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78-86.
54. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489–499.

55. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004, 2:351–355.
56. Imanishi R., Seto S., Toda G. et al. High Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Presence of Coronary Artery Disease in Men. *Hypertension Research* Vol. 27 (2004), No. 2 February 71-78.
57. Ito M., Arishima T., Kudo T. Effect of Levo-Thyroxine Replacement on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypothyroid Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):608-11.
58. Ito N., Ohishi M., Takagi T. et al. Clinical Usefulness and Limitations of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in the Evaluation of Cardiovascular Complications in Hypertensive Patients. *Hypertens Res* (29), 2006:12 :989-995.
59. Izuhara M, Shioji K, Kadota S et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2008 Nov;72(11):1762-7.
60. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996 11:744–749.
61. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H et al. 2006 Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 91:145–153.
62. Kahaly GJ, Dillmann WH Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* 2005, 26:704–728.
63. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, et al. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovascular Res.* 1987;21:678-687.

64. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 2001, 88:260-261.
65. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001, 344:501–509.
66. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002, 112:348–354.
67. Kostoglou-Athanassiou I., Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*. 2010 Apr–Jun; 14(2): 82–87
68. Kubozono T., Miyata M., Ueyama K. et al. Clinical Significance and Reproducibility of New Arterial Distensibility Index *Circ J* 2007; 71: 89 – 94.
69. Kumar N., Allen K.A., Riccardi D. et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 2004. 83:149–159.
70. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43:445–449.
71. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004, 61:232–238.
72. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(1):96-103.
73. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236–1241.
74. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with

hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*. 1997 Jun;7(3):411-4.

75. Lindeman R.D., Schade D.S., LaRue A. et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban Community. *J Am Geriatr Soc*. 1999. Vol. 47. P. 703-709
76. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002, 12:421–425.
77. Mazzeffi M.A., Lin H.-M., Flynn B.C., et al. Hypothyroidism and the risk of lower extremity arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Oct 21;6:957-62.
78. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006, 113:657–663.
79. Meier C, Staub JJ, Roth CB et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 4860–4866.
80. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:2099–2106 (168)
81. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebocontrolled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:1110–1115.
82. Murphy T.P., Dhangana R., Pencina M.J. et al. Ankle–brachial index and cardiovascular risk prediction: An analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):160-7.

83. Mya MM, Aronow WS. Subclinical hypothyroidism is associated with in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002,57:658–659. Mitchell JE, Hellkamp AS, Mark DB, et al. Thyroid Function in Heart Failure and Impact on Mortality. *JACC Heart Fail.* 2013;1(1):48-55.
84. Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, 59:607–612.
85. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y et al. Decrease of arterial stiffness at common carotid artery in hypothyroid patients by normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother.* 2005;59(1-2):8-14.
86. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y. et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:154–158 (156)
87. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y et al. Central pulse wave velocity is responsible for increased brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 66:304–308.
88. Nagasaki T, Inaba M, Yamada S. et al. Decrease of brachial-ankle pulse wave velocity in female subclinical hypothyroid patients during normalization of thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Mar;160(3):409-15.
89. Nanchen D, Gussekloo J, Westendorp RG et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):852-61.
90. Nystrom E, Caidahl K, Fager G et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with ‘subclinical’ hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988, 29:63–67.
91. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ 1993 Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 68:860-866.

- 92.Obuobie K, Smith J, Evans LM et al. Increased arterial central stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4662–4666.
- 93.Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: 832–845.
- 94.Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996, 6:505–512.
- 95.Okura T., Watanabe S., Kurata M. et al. Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and Carotid Atherosclerosis in Patients with Essential Hypertension. *Hypertens Res* 2007; 30: 335–340
- 96.Owen PJ, Rajiv C, Vinereanu D, et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2126-32.
- 97.Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001, 358:861–865.
- 98.Parle J, Roberts L, Wilson S et al. 2010 A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3623–3632.
- 99.Pearce Simon, Brabant G., Duntas L. et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–228.
100. Pinchera A Subclinical thyroid disease: to treat or not to treat? *Thyroid* 2005, 15:1–2.
101. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000, 53:623–629.

102. Razvi S, Ingoe L, Keeka G et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1715–1723.
103. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 2998–3007.
104. Razvi S., Weaver J.U., Vanderpump M.P. The Incidence of Ischemic Heart Disease and Mortality in People with Subclinical Hypothyroidism: Reanalysis of the Whickham Survey Cohort *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1734-40.
105. Roach M., Burton A.C. Reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Canad. J. Biochem. Physiology.* 1957. 35: 681-690.
106. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, Reckner N, Satterfield S, Harris T, et al. Subclinical hypothyroidism and risk of heart failure, other cardiovascular events and death. *Arch Intern Med.* 2005;165:2460–6
107. Rotondi M, Magri F, Chiovato L. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA.* 2010 Dec 8;304(22):2481.
108. Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS et al. 1989 Clinical scoring system for hypothyroidism: is it useful? *J Gen Intern Med* 4:490–492.
109. Sharma AK, Arya R, Mehta R, et al. Hypothyroidism and cardiovascular disease: factors, mechanism and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2013;20(35):4411-8.
110. Szabolcs I, Podoba J, Feldkamp J et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term



- iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:87–92.
111. Staub JJ, Althaus BU, Engler H et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992, 92:631–642.
112. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 496–502.
113. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circ J*. 2007;71(11):1710-4.
114. Takamura N, Hayashida N, Maeda T. Risk of coronary heart disease and mortality for adults with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 2010 Dec 8;304(22):2481-2.
115. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2009.27(10):2020-27.
116. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Melo BA, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res*. 2008;40:50-5.
117. Tian L, Gao C, Liu J, Zhang X. Increased carotid arterial stiffness in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):560-3.
118. Tomiyama H., Koj Y., Yambe M., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005; 69:815-822.

119. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481–493.
120. Van Bortel L. M., Duprez D., Starmans-Kool M. J. et al. Clinical applications of arterial stiffness. Task Force III: recommendations for user procedures. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15 (5): 445-452.
121. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA. Et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6403-9.
122. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA Coronary artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. *Lancet* 1967, 2:800–802.
123. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-460.
124. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey// *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68.
125. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996, 6:155–156.
126. Vanderpump M.P. How should we manage patients with mildly increased serum thyrotrophin concentrations? // *Clinical Endocrinology* (2010) 72, 436–440.
127. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P et al. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000, 10:981–984.

128. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:4350–4355.
129. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005, 165:2467–2472
130. Walsh J, Bremner AP, Bulsara MK. et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Oct;65(4):486-91.
131. Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J*. 2012 Oct 31;59(10):911-7.
132. Wang WY, Tang YD, Yang M et al. Free triiodothyronine level indicates the degree of myocardial injury in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Oct;126(20):3926-9.
133. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-Item short-form health survey // *Med. Care.* – 1992. (30). № 6: 473 – 483.
134. Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res*. 2003;26(8):615-22.
135. Yoneda K, Takasa N, Hija S. Direct effects of thyroid hormones on rat coronary artery: nongenomic effects of triiodothyronine and thyroxine. *Thyroid*. 1998;8:609-13.
136. Yu W-C, Chuang S-Y., Lin Y-P, Chen C-H. Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. *J Hum Hypertens*. 2008; 22, 24-31.

